

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
(Direktor: Prof. Dr. med. Nicolai Maass)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**ÜBERPRÜFUNG DER OVARIALFUNKTION UND LEBENSQUALITÄT BEI PRÄMENOPAUSALEN,
CHEMOTHERAPEUTISCH BEHANDELTEN MAMMAKARZINOM-PATIENTINNEN**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Juliane Lindenau geb. Koß
aus Potsdam
Kiel, 2015

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Christoph Mundhenke

2. Berichterstatter : PD Dr. Gunnar Cario

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.2016

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 21.12.2016

gez. PD Dr. Christian Schem

Inhaltsverzeichnis

<u>1 Einleitung</u>	1
1.1 Das Mammakarzinom	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Ätiologie	1
1.1.3 Diagnose	3
1.1.4 Therapie	3
1.2 Einfluss der Chemotherapie auf die Fertilität	5
1.3 Ovarielle Reserve	7
1.4 Das Anti-Müller-Hormon	8
1.5 Lebensqualität	8
1.6 Zielsetzung	10
<u>2 Material und Methoden</u>	11
2.1 Patientendaten	11
2.2 Messung der Lebensqualität	13
2.2.1 Auswertung des QLQ C 30 Fragebogens	13
2.2.2 Auswertung des QLQ BR 23 Fragebogens	15
2.3 Eigener Fragebogen	16
2.4 Statistische Methoden	16
2.5 Material	17
<u>3 Ergebnisse</u>	18
3.1 Patientenkollektiv	18

3.2 Auswertung des QLQ C 30 Fragebogens – Änderung der Lebensqualitätsfunktionen	
im zeitlichen Verlauf.....	20
3.3 Auswertung des QLQ BR 23 Fragebogens – Änderung der Lebensqualitätsfunktionen	
im zeitlichen Verlauf.....	25
3.4 Zusammenhänge Lebensqualitätsfunktionen und Reproduktionsmarker bzw. persönliche	
Parameter.....	29
3.4.1 Kinderwunsch und Lebensqualität.....	29
3.4.2 Wiedereinsetzen der Regel und Lebensqualität.....	30
3.4.3 Kinder und Lebensqualität.....	30
3.4.4 Antrale Follikel und Lebensqualität	30
3.4.5 AMH und Lebensqualität.....	30
3.4.6 LH und Lebensqualität.....	31
3.4.7 FSH und Lebensqualität.....	32
3.4.8 Östradiol und Lebensqualität.....	32
3.4.9 Amenorrhoe und Lebensqualität.....	33
<u>4 Diskussion.....</u>	34
4.1 Lebensqualität in der Onkologie.....	34
4.2 Änderungen der Lebensqualität im zeitlichen Verlauf.....	34
4.3 Zusammenhänge der Lebensqualitätsfunktionen und der	
Reproduktionsparameter.....	36
4.3.1 Antrale Follikel.....	36
4.3.2 Anti-Müller-Hormon.....	36
4.3.3 LH.....	37
4.3.4 FSH.....	38
4.3.5 Östradiol.....	38
4.3.6 Amenorrhoe.....	40

<u>5 Zusammenfassung</u>	41
---------------------------------------	-----------

<u>6 Literaturverzeichnis</u>	43
--	-----------

<u>7 Anhang</u>	49
------------------------------	-----------

7.1 Ergebnistabellen	49
-----------------------------------	-----------

7.2 QLQ C 30 und QLQ BR 23 Fragebögen	58
--	-----------

7.3 Eigener Fragebogen	62
-------------------------------------	-----------

7.4 Abkürzungsverzeichnis	64
--	-----------

7.5 Danksagung	66
-----------------------------	-----------

7.6 Lebenslauf	67
-----------------------------	-----------

7.7 Abstract	69
---------------------------	-----------

1. Einleitung

1.1 Mammakarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist ein maligner Tumor der Brustdrüse und in der westlichen Welt die häufigste maligne Erkrankung der Frau. 2010 erkrankten in Deutschland 70 000 Frauen an Brustkrebs, zusätzlich gibt es noch 6 500 in situ Tumoren. Das mittlere Erkrankungsalter liegt dabei zwar bei 64 Jahren, jedoch hat jede 10. Frau das 45. Lebensjahr noch nicht erreicht. Statistisch gesehen erkrankten im Jahr 2011 von 100 000 Frauen im Alter von 20 bis 24 Jahren 1,9 Frauen an Mammakarzinom, bei den 25 bis 29 jährigen 10,4 Frauen, in der Gruppe von den 30-34 jährigen 29,7 Frauen, unter den 35-39 jährigen 60,2 und unter den 40-44 jährigen 116,1 Frauen laut Robert Koch Institut Krebsregister Deutschland (1). Anders ausgedrückt erkrankt in Deutschland jede 8. Frau an Brustkrebs. Am Häufigsten bekommen die Frauen zwischen ihrem 60. und 70. Lebensjahr ein Mammakarzinom, aber etwa 25 % der Mammakarzinome werden bei prämenopausalen Patientinnen diagnostiziert. (2)

1.1.2 Ätiologie

Die Mechanismen zur Entstehung von Mammakarzinomen sind noch nicht vollständig geklärt, jedoch kennt man gewisse Risikofaktoren, die die Chance des Auftretens eines Mammakarzinoms erhöhen. (*siehe Tabelle 1*)

5-10% der Brustkrebspatientinnen tragen eine familiär vererbte Mutation in sich. Etwa bei der Hälfte der erblich bedingten Brustkrebsarten handelt es sich um eine Mutation im BRCA1 Gen auf Chromosom 17. Bei einem weiteren Drittel liegt eine Mutation im BRCA2 Gen auf Chromosom 13 vor. Das individuelle Risiko ein Mammakarzinom vor dem 70. Lebensjahr zu entwickeln, beträgt bei der BRCA1 Mutation bei 55-65% und bei der BRCA2 Mutation bei 45-47%. (3 und 4)

In den letzten Jahren wurden weitere Hochrisiko-Gene ausfindig gemacht. Zu nennen wäre hierbei die Mutation beim RAD51C Gen. (5)

Weitere identifizierte Mutationen sind noch nicht hinreichend geklärt, ob und inwiefern sie krankheitsauslösend sind.

Risikofaktoren	Protektive Faktoren
<p><u>Nicht modifizierbare Risikofaktoren</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Höheres Lebensalter -Anzahl der Menstruationszyklen im Laufe des Lebens (frühe Menarche, späte Menopause, mütterliche Schwangerschaftsfaktoren (Präeklampsie = Risikoreduktion, Gestationsdiabetes und geringe physische Aktivität = Risikoerhöhung)) -Mammakarzinom bei Verwandten ersten Grades vor dem 40. Lebensjahr -Carcinoma in situ -Mammakarzinom der kontralateralen Brust <p><u>Modifizierbare Risikofaktoren</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Hormonersatztherapie -Nullipara -Hohes Alter bei erster Geburt -Adipositas, Alkoholabusus, Nikotinabusus -Typ-II-Diabetes -Kein / Kurzes Stillen -Schlafmangel -Bewegungsmangel -Nahrungszusammensetzung -Vitamin D Mangel -Chemische Noxen während fetaler / frühkindlicher Entwicklung (DES, Polyfluoroalkyl) 	<ul style="list-style-type: none"> -Anzahl der Geburten -Anzahl der Schwangerschaften -Erste Schwangerschaft vor 30. Lebensjahr -Lange Stillzeit (1,5-2 Jahre) -Ausgewogene mediterrane Ernährung

Tabelle 1 : Risikofaktoren und Protektive Faktoren bei der Entstehung des Mammakarzinoms (6)

1.1.3 Diagnose

Das Staging eines Mammakarzinoms wird nach der allgemein gebräuchlichen internationalen TNM-Klassifikation durchgeführt. (7)

Außerdem werden bei allen Patientinnen die Hormonrezeptoren in dem jeweiligen Karzinomgewebe bestimmt, was für die Therapie eine große Bedeutung hat. Hierbei unterscheidet man zwischen dem Östrogenrezeptor und dem Progesteronrezeptor. Zusätzlich wird der HER2-neu-Rezeptor (HER2 neu = *human epidermal growth factor receptor*) bestimmt, der prinzipiell mit einer schlechteren Prognose einhergeht, gegen den jedoch ein hocheffektiver monoklonaler Antikörper therapeutisch zur Verfügung steht. (7)

Immunhistologisch bestimmt man den Prozentsatz derjenigen Tumorzellen, an denen sich die Rezeptoren nachweisen lassen und errechnet anhand von Prozentsatz und Färbeintensität einen 12-stufigen immunreaktiven Score oder den international gebräuchlicheren 8-stufigen Allred-Score.

Beim HER2neu-Rezeptorstatus wird ein 4-stufiger Score verwendet, der sich nach der Färbeintensität richtet. (7)

1.1.4 Therapie

Das therapeutische Vorgehen richtet sich in erster Linie nach dem TNM Stadium, dem Grading und der Tumorbiologie (7). Bei kleinem Tumor oder einem inflammatorischen Verhalten wird primär operativ vorgegangen und danach eine adjuvante medikamentöse Therapie durchgeführt. Bei großen oder inflammatorischen Tumoren wird häufig mit einer Polychemotherapie zur Tumorverkleinerung begonnen und im Anschluss operiert (neoadjuvantes Vorgehen). Je nach Größe, Invasivität und Ausbreitungsmuster wird brusterhaltend operiert oder eine Mastektomie durchgeführt. (7)

Bei positivem Sentinellymphknoten (>2) und einer dukталen in situ Komponente wird eine axilläre Lymphknotendissektion durchgeführt.

Eine adjuvante Polychemotherapie wird bei folgenden Kriterien empfohlen: bei HER2neu-positiven Tumoren, endokrin nicht sensitiven Tumoren (Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus negativ), nodal-positiven Tumoren oder nodal-negativen Tumoren mit hohem Rezidivrisiko, schlecht differenziertem Karzinom und bei jungem Erkrankungsalter (unter 35 Jahre). (7) In der Regel werden die Zytostatika als Kombination eingesetzt. Die häufigsten Schemata sind dabei AC (Adriamycin und Cyclophosphamid) oder EC (Epirubicin und Cyclophosphamid), FEC (Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid), FAC

(Fluorouracil, Adriamycin und Cyclophosphamid) oder DAC (Docetaxel, Adriamycin und Cyclophosphamid). Wenn Lymphknoten mit Metastasen befallen sind, wird in der Regel länger und höher dosiert therapiert.

Bei positivem HER2neu-Rezeptorstatus wird eine mindestens halbjährige Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab simultan mit der taxanhaltigen Phase der adjuvanten Chemotherapie begonnen.

Ist das Karzinom hormonsensitiv (Progesteron- und Östrogenrezeptor positiv), wird eine adjuvante endokrine Therapie durchgeführt (7). Bei prämenopausalen Patientinnen haben GnRH-Agonisten (d.h. Gonadotropin Releasing Hormon - Agonisten) wie Goserelin oder Leuprorelin weitgehend die Ovariectomie abgelöst, um eine zeitlich begrenzte Suppression zu erreichen. (8)

Bei Niedrigrisiko-Karzinomen mit positivem Hormonrezeptor- und HER2neu-Rezeptorstatus kann eine alleinige endokrine Therapie erfolgen. Sollte der Tumor hingegen dreifach negativ auf diese Rezeptoren getestet sein, wird eine platinhaltige Chemotherapie vorgezogen.

Bei sicher postmenopausalen Patientinnen wird der Aromatasehemmer Anastrozol oder Letrozol wegen der geringeren Nebenwirkungen eingesetzt. Prämenopausalen Patientinnen wird eine Therapie mit dem Antiöstrogen Tamoxifen, für mindestens 5 Jahre gegeben. Eine sequenzielle Kombination aus beiden Medikamenten kann auch erwogen werden. (9)

Bei metastasierten Karzinomen wird außerdem der Angiogenesehemmer Bevacizumab eingesetzt. (10)

Integraler Bestandteil aller medikamentösen Therapien ist eine optimale supportive Begleittherapie (Granulopoese-stimulation, Antiemesis, Versorgung mit Perücken). (7)

Eine an die Operation anschließende Radiotherapie der betroffenen Brust ermöglicht die Risikoreduktion eines lokoregionalen Rezidivs (50% proportionale Reduktion eines Erkrankungsrückfalls) und des Langzeitüberlebens. Bei eindeutigem klinischen Befall und nicht durchgeführter Axilladisektion wird zudem die Axillärregion mit bestrahlt. (7)

1.2 Einfluss der Chemotherapie auf die Fertilität

Das Ausmaß der ovariellen Schädigung bei einer Polychemotherapie wurde mehrfach beschrieben. Hierbei unterteilt man, basierend auf ihr Gonadotoxizitätsrisiko, die verschiedenen Chemotherapeutika in Hochrisiko-, Mittleres Risiko- und Niedrigrisiko-Substanzen (siehe Tabelle 2).

Hochrisiko	Mittleres Risiko	Niedriges Risiko
Alkylierende Substanzen: - Cyclophosphamid - Ifosfamid - Busulphan - Chlorambucil - Melphalan - Chlormethin - Procarbazin	Plantinhaltig: - Cisplatin - Carboplatin Anthrazykline: - Doxorubicin Taxane : - Paclitaxel - Docetaxel	Vincaalkaloide: - Vincristin - Vinblastin Anthrazykline: - Bleomycin Antimetaboliten: - Methotrexat - 5-Fluorouracil - Mercaptopurin

Tabelle 2; Risikoeinteilung der Chemotherapiesubstanzen nach Hochrisiko, Mittleres Risiko und Niedriges Risiko bezogen auf die Gonadotoxizität (adaptiert aus [11])

Als häufigste Nebenwirkung einer Chemotherapie bei prämenopausalen Patientinnen treten die Chemotherapie assoziierte Amenorrhoe und die damit verbundene Induktion einer prämaternen Menopause auf. (11 und 12)

Dabei sind verschiedene Werte in der Literatur zu finden, was das Ausbleiben der Menstruation und das Wiederauftreten nach einer gewissen Zeit anbelangt. In der ZORO-Studie von Gerber et al. aus dem Jahre 2009 wurde beschrieben, dass bei 63,3 % von 63 Patientinnen 6 Monate nach Beendigung der Chemotherapie die Menstruation wieder einsetzte. Nach 6,8 Monaten hatten sogar 95 % der Patientinnen wieder ihre Menstruation und nach zwei Jahren war sie bei allen Frauen mit Ausnahme von einer wieder regelmäßig. Vier von den 63 Patientinnen wurden sogar schwanger. (13)

Okanami et al. (2011) untersuchten die Inzidenz der Amenorrhö bei 66 prämenopausalen Patientinnen mit Mammakarzinom, welche mit einer anthrazyklinhaltigen oder anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie behandelt wurden. 87,9% der Patientinnen wurden amenorrhöisch während der Chemotherapie, in 21,2% der Fälle persistierte die Amenorrhö auch über die Dauer der Chemotherapie hinaus. Patientinnen, die älter als 36 Jahre alt waren, wurden signifikant öfter amenorrhöisch als Patienten unter 36 Jahren. Auch eine persistierende Amenorrhö wurde bei älteren Patienten öfter diagnostiziert als bei jüngeren Patientinnen. (14)

Des Weiteren gibt es einige bereits erforschte Risikofaktoren, die eine Amenorrhö noch wahrscheinlicher auftreten lassen. Abusief et al. (2011) untersuchten 431 prämenopausale Mammakarzinom-Patientinnen hinsichtlich der Risikofaktoren und einer Amenorrhö.

Die Autoren konnten zeigen, dass ein Menarchenalter über 13 Jahren im Vergleich zu einem Alter von 12-13 Jahren mit einer Verdopplung des Risikos für eine Amenorrhö einhergeht. (15)

Risikofaktoren für persistierende Amenorrhoe	Beobachtete Amenorrhoeate	Anmerkungen
Alter über 40 Jahren	-----	Hauptrisikofaktor
Temporäres Erlöschen der Menstruation während der Chemotherapie	-----	Hauptsächlich durch Cyclophosphamid
CMF versus EC/FEC	20% höhere Amenorrhoeate als nach EC/FEC	-----
EC/FEC versus Taxanhaltige Chemotherapien	15-20% höhere Amenorrhoeate als nach Taxanen	-----
6 versus 3-4 Chemotherapiezyklen, 12 versus 6 Zyklen	-----	Längere Chemotherapiezyklen repräsentieren starken Risikofaktor
Dosis-dichte Therapieregimen	-----	Speziell bei Cyclophosphamidhaltigen Schemata
3 x FEC > D versus 6 x FEC	-----	Taxanhaltig oder nicht Taxanhaltig ist hier entscheidend
Tamoxifen	35% versus 25% im Vergleich	Schwächer, aber signifikanter Risikofaktor
Vorangegangene Geburt	-----	Nur auf wenige Ergebnisse stützend

CMF: Cyclophosphamid, M = Methotrexat, F = 5-Fluoruracil; FEC: Epirubicin; Docetaxel

Tabelle 3: Hauptrisikofaktoren für persistierende Amenorrhoe nach adjuvanter Chemotherapie bei Brustkrebspatientinnen (adaptiert aus [16].)

Die höchste Gonadotoxizität wurde bisher für alkylierende Substanzen beschrieben. Dies könnte daran liegen, dass Alkylanzien wie Cyclophosphamid im Gegensatz zu anderen Zytostatika keine Zellzyklus-Spezifität aufweisen, sondern vielmehr auch auf nicht proliferierende Zellen zytotoxisch wirken. (11)

Einige Studien haben außerdem gezeigt, dass eine Hinzunahme von Taxanen das Risiko einer Amenorrhö erhöhen kann. (17) und (18)

Unter Goserelin sind zwar 98% der Frauen amenorrhöisch, jedoch steht dies in keinem signifikanten Unterschied zu den anderen medikamentösen Therapien und scheint damit auch keinen protektiven Effekt auf die ovarielle Reserve zu haben. (13)

Besonders bei prämenopausalen Frauen steigt die Anzahl an Mammakarzinomen und beeinflusst damit das Überleben, die Fruchtbarkeit und die damit verbundenen Zukunftsplanung. Nicht zuletzt durch den zunehmenden Anteil an Frauen, die jenseits des 35. Lebensjahres erstmalig schwanger werden, trifft eine Chemotherapie zunehmend Frauen im reproduktiven Alter, die sich mit drohender Infertilität auseinandersetzen müssen.

1.3 Ovarielle Reserve

Generell sind die Menstruationsfähigkeit und die Fertilität einer Frau abhängig von der Anzahl an Primordialfollikeln in den Ovarien und der Oozytenqualität. Diese Faktoren bezeichnet man als Ovarialreserve. Zum Zeitpunkt der Geburt sind die Ovarien mit einer bestimmten Anzahl an inaktiven Primordialfollikeln besetzt, welche im Laufe des Lebens - insbesondere in der fertilen Lebensphase - beständig abnehmen. Im Leben der Frau kommt es somit zur stetigen Senkung der rekrutierbaren Follikel, was letztendlich während der menopausalen Transition zu einem deutlichen Abfall der Östradiolspiegel führt. Im Gegensatz dazu bleiben die Östrogenspiegel nahezu konstant als Folge der peripheren Aromataseaktivität im Fettgewebe. Kompensatorisch steigen die FSH Spiegel. (19)

Ein Hauptsymptom der ovariellen Insuffizienz ist das Ausbleiben der Regelblutung. Risikofaktoren für persistierende Amenorrhö wurden mehrfach untersucht. (*siehe Tabelle 3*).

Kommt es vorzeitig zu einer Menopause durch eine Chemotherapie, so liegt das an einem beschleunigten Alterungsprozess der Steroidhormon-synthetisierenden Zellen (d.h. der Granulosa- und Theklazellen), andererseits kann eine Chemotherapie zu einer direkten Apoptoseinduktion in den Primordialfollikeln und somit zu ihrem beschleunigten Abbau führen. (2)

Der zuverlässigste Parameter der ovariellen Reserve ist das Anti-Müllersche-Hormon (AMH). Mehrere Studien haben gezeigt, dass es als Marker sowohl bei Kinderwunsch als auch im speziellen zur Abschätzung der ovariellen Reserve vor und nach Chemotherapie gut geeignet ist. (20, 21, 22)

Außerdem scheint das Anti-Müller-Hormon ein guter Prädiktor für ein Infertilitätsrisiko nach Chemotherapie zu sein. (23 und 24)

1.4 Anti-Müller-Hormon (AMH)

AMH ist ein Glykoprotein aus insgesamt 535 Aminosäuren und wird von den Primär- und kleinen Antralfollikeln gebildet. Es gehört zur Familie der TGF β (=Transforming growth factors) und korreliert positiv mit dem histologischen Primordialfollikelpool. (25)

Eine wichtige Funktion des AMH ist es, die Anzahl der Primordialfollikel zu schützen, indem es die schnelle Rekrutierung inhibiert und somit den Verbrauch des Follikelpools aufhält. (26) Des Weiteren verhütet AMH die vorzeitige Erschöpfung des Follikelpools durch Herabsetzung der Follikelsensitivität auf FSH. Durch diesen Einfluss auf die initiale Rekrutierung, kontrolliert AMH die Anzahl der Primär- und kleinen Antralfollikel. (27)

Als Vorteil gegenüber anderen Parametern zeigt es eine klinisch relevante Unabhängigkeit vom Zyklus (28). Außerdem beeinflusst eine hormonelle Kontrazeption den AMH Spiegel nicht (29) und es zeigt im Schwangerschaftsverlauf keine signifikanten Veränderungen (30).

Ergänzend ergaben ausführliche Untersuchungen, dass der AMH-Wert negativ mit dem Alter und dem Body-Mass-Index korreliert (31 und 32).

1.5 Lebensqualität

Lebensqualität als definierter Begriff hat im 20. Jahrhundert zunächst Einzug in die Sozialwissenschaften gehalten, um dann zunehmend in der Medizin beachtet zu werden. (33)

Das Erleben persönlichen Wohlbefindens ist unzweifelhaft abhängig von der subjektiven Wahrnehmung eines Individuums. Dies greift die Weltgesundheitsorganisation in ihrer Definition der Lebensqualität auf. Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertsystemen in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen, laut WHO. Gesundheit bedeutet laut WHO der Zustand vollkommenen physischen, psychischen

und sozialen Wohlbefindens. Schon hier tauchen Aspekte der Lebensqualität auf. Schlussfolgernd müsste ein Individuum, das alle oben genannten Kriterien erfüllt, vollkommen gesund sein und man könnte annehmen, dass er eine hohe Lebensqualität besitzt. Andersherum müssten Individuen, die kein physisches Leiden haben, sondern sich mit psychischen Besorgnissen beschäftigen, laut WHO krank sein und die Lebensqualität müsste deutlich verringert sein.

Man weiß, dass die Diagnose einer Krebserkrankung einen einschlagenden psychischen Effekt hat, doch bisher wurden wenige Arbeiten veröffentlicht, die die weiterführenden Bedenken und Probleme thematisieren, die sich an eine Systemtherapie anschließen und nicht etwa nach der Therapie verschwinden. Gerade bei den steigenden Anzahlen junger Krebspatienten entstehen neue Probleme und Fragen zu Zukunftsperspektiven, wie auch letztlich Kinderwunsch und Fruchtbarkeit.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass sich die Lebensqualität besonders in Bezug auf Kinderwunsch, beziehungsweise die Möglichkeit kein Kind mehr zu kriegen, bei Krebserkrankungen im reproduktiven Alter stark verringert. (34 und 35)

In einigen Fällen wurde sogar gezeigt, dass der Verlust der Fertilität sogar noch einen größeren Einfluss auf die Lebensqualität hat, als die Krebsdiagnose selber. (36 und 37)

Letztlich konnte gezeigt werden, dass eine gute und frühe Beratung zum Erhalt der Fertilität sich positiv auf die Lebensqualität auswirkt. (38)

In den letzten Jahrzehnten entwickelten Arbeitsgruppen Testverfahren, die helfen, die speziellen Patientenbezogenen Parameter des Befindens zu messen. Im Bereich der Onkologie ist hier vor allem die EORTC Gruppe (European Organisation of Research und Treatment for Cancer) hervor zu heben, die neben einem allgemeinen Fragebogen zur „Quality of life“ einige krankheitsspezifische Fragebögen entwickelt hat und an neuen ergänzenden forscht.

Als zusätzlicher Endpunkt in klinischen Studien und gerade bei einer vermehrten ganzheitlichen Sicht auf Therapie und Erfolg etabliert sich die Messung der Lebensqualität immer mehr, vor allem in der Onkologie.

Bisher wurde die Lebensqualität noch nicht in ihrem zeitlichen Verlauf gemessen und ob sie sich eventuell auch nach erfolgter Chemotherapie erholt. Auch in Bezug auf die direkten Fertilitätsmarker wurden noch keine Zusammenhänge mit der Lebensqualität untersucht.

Die vorliegende Studie ist Teil einer größeren Studie zur Untersuchung der Ovarialfunktion bei prämenopausalen Mammakarzinom Patientinnen und soll im speziellen die Lebensqualität und ihre Korrelationen feststellen.

1.6 Zielsetzung

Unsere Studie soll Aufschlüsse darüber geben, ob sich die Lebensqualität im zeitlichen Verlauf ändert, ist sie nach Chemotherapie genauso hoch wie vor der Therapie, gibt es eine vollständige Erholung oder bleibt diese schlecht? Existiert nach erfolgter Chemotherapie überhaupt noch Kinderwunsch?

Wird die Lebensqualität von bestimmten Hormonwerten, die indirekt Aufschluss über die ovarielle Reserve und die Fertilität geben, besonders beeinflusst? Kurz gesagt gibt es einen Zusammenhang zwischen objektiver Infertilität und subjektiver Missempfindung?

Existieren eventuell auch persönliche Parameter, die einen besonderen Einfluss auf die Lebensqualität bei Brustkrebspatientinnen haben?

2. Material und Methodik

Für unsere Studie mussten Patientinnen bestimmte Einschlusskriterien erfüllen. Sie mussten ein primär diagnostiziertes Mammakarzinom haben, vor der ersten Chemotherapie stehen (egal ob neoadjuvant oder adjuvant), prämenopausal und nicht älter als 46 Jahre zum Zeitpunkt der Einschleusung sein.

Sie wurden durch wöchentliche Vorstellungen der neuen Patientinnen im Tumorboard der Universitätsfrauenklinik Kiel rekrutiert. Entsprach die Patientin allen Kriterien, wurde telefonisch ein erster Besuchstermin vereinbart. Sofern die Patientin bereits auf der Chemotherapie Station lag, wurde sie dort direkt angesprochen.

Die Datenerfassung wurde erst begonnen, sobald eine Einverständniserklärung der Patientin unterschrieben vorlag.

Dabei erfolgten vier Besuche, der erste vor Beginn der Chemotherapie (= T1), der zweite nach 6 Monaten (= T2), der dritte 12 Monate (= T3) und der vierte 22 bis 26 Monate nach Beginn der Chemotherapie (=T4).

Bei jedem der vier Besuche wurden mithilfe eines transvaginalen Ultraschalls die Größe der Ovarien und die Zahl der antralen Follikel in beiden Ovarien ausgezählt. Eine Blutentnahme diente zur Bestimmung des Anti-Müller-Hormons, des LH, FSH, Prolaktin, Östradiol, DHEA, Progesteron und des Testosterons. Die Blutwerte wurden im Zentrallabor des Instituts für Klinische Chemie des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Standort Kiel bestimmt.

Der Rekrutierungszeitraum betrug 27 Monate (von März 2010 bis Juni 2012). Nachbeobachtet wurde bis Mai 2014. Eine Kontrollgruppe gab es nicht. Die vorliegende Arbeit ist eine Teilstudie des Projekts „Überprüfung der Ovarialfunktion bei prämenopausalen Mammakarzinom-Patientinnen“.

2.1 Patientendaten

Für unsere prospektive klinische Studie kamen primär alle Mammakarzinom-Patientinnen, die sich im Zeitraum März 2010 bis Juni 2012 in der Universitätsfrauenklinik Kiel vorstellten, in Frage. Nach Erfüllung der Einschlusskriterien wurden 51 Patientinnen in die Studie aufgenommen. Die jüngste Patientin war 28 Jahre alt, die Älteste war 46 Jahre alt, der Altersdurchschnitt des Patientenkollektivs betrug 38,76 Jahre.

Der durchschnittliche BMI lag bei 26,7 und reichte von 18,4 bis 46,6.

Von den 51 untersuchten hatten 47 Patientinnen ein invasiv duktales Mammakarzinom und vier ein invasiv lobuläres Mammakarzinom. Fünf hatten ein gut differenziertes Karzinom, 24 hatten ein mäßig differenziertes und 12 ein schlecht differenziertes Karzinom.

Bei sechs Patientinnen war die Familienanamnese (Verwandte ersten Grades) positiv auf Mammakarzinome.

Bei 22 Patientinnen zeigte sich eine in situ Komponente (DCIS = Duktales Carcinoma in situ) und bei 24 waren Lymphknoten bereits befallen.

Von den 51 Patientinnen erhielten 24 eine adjuvante Chemotherapie, das heißt nach operativer Therapie und 27 eine neoadjuvante Chemotherapie, also vor der Operation. 18 Frauen erhielten eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie, drei eine taxanhaltige Chemotherapie und 30 eine Kombination aus beidem.

Außerdem wurden bei allen Patientinnen die Hormonrezeptoren und der Her-2 neu Rezeptorstatus immunhistologisch bestimmt. Bei 35 waren die Östradiol-Rezeptoren positiv bis stark positiv, bei 30 waren die Progesteron-Rezeptoren positiv. Bei 12 war der HER2neu (= Human epidermal growth factor receptor 2) Rezeptor positiv.

Von diesen, erhielten 11 Patientinnen eine zusätzliche Therapie mit Herceptin. Von den 35 betroffenen Patientinnen mit positivem Östrogenrezeptor erhielten 32 eine Therapie mit Tamoxifen. Sieben erhielten eine Therapie mit einem GnRH-Analogon (zum Beispiel Goserelin, Leuprorelin)

39 Patientinnen wurden nach der Operation zusätzlich bestrahlt.

Vier Patientinnen verstarben während unserer Beobachtungen, eine davon erst nach dem vierten Untersuchungstermin. Weitere vier haben aus persönlichen Gründen die Studie vorzeitig beendet.

Bei den untersuchten 51 Patientinnen blieb bei drei Patientinnen während der gesamten Chemotherapie die Menorrhoe nicht aus. Nach 50 Monaten hatten alle Studienteilnehmerinnen ihre Regelblutung wieder bekommen. Sechs Monate nach Beginn der Chemotherapie setzte bei 10,4 % die Regelblutung wieder ein, nach 12 Monaten bei 12,5 %, nach 24 Monaten bei 39,6 % und nach 30 Monaten bei 58,3 % der Frauen.

Von 51 waren 14 Raucherinnen, das heißt sie konsumierten täglich mehrere Zigaretten.

18 Patientinnen hatten zum Studienzeitpunkt keine Kinder, 19 hatten ein Kind, acht hatten zwei Kinder, vier hatten drei Kinder und zwei Frauen vier Kinder.

Zum ersten Untersuchungszeitpunkt hatten von 36 Frauen sieben einen Kinderwunsch, zum zweiten Zeitpunkt von 22 Frauen drei, beim 3. Zeitpunkt von 29 Frauen fünf und beim vierten Messzeitpunkt von 28 Frauen, fünf Kinderwunsch. Die restlichen Fragebögen wurden an dieser Stelle nicht beantwortet.

2.2 Messungen der Lebensqualität

Zur Bestimmung der Lebensqualität wurde der mittels EORTC (= European Organisation of Research und Treatment for Cancer) entwickelte Fragebogen QLQ C30 (Quality of Life Questionnaire-Core 30 Items). Dieser stellt eine multidimensionale Erfassung der Lebensqualität bei Krebspatienten dar und wurde bereits mehrfach modifiziert, bis zu einer Ergänzung mit speziellen Modulen, die auf die speziellen Krebserkrankungen abgestimmt wurden. Solche Erweiterungsmodule stehen für Kopf- und Halstumore, Lungentumore, Ösophagustumore, Ovarialtumore und eben auch für Brusttumore zur Verfügung. Der Brustkrebs-Fragebogen ist das Modul mit der Bezeichnung BR 23 (also 23 Zusatzfragen). Beide Fragebögen (QLQ C 30 und BR 23) wurden bei jedem der vier Besuche von den Patientinnen ausgefüllt.

Der QLQ C30 Fragebogen besteht aus 30 Fragen. Die ersten 28 Fragen haben jeweils drei Ränge (von 1 = überhaupt nicht bis 4 = sehr), die letzten zwei Fragen, die die allgemeine Lebensqualität abfragen, haben sechs Ränge (von 1=sehr schlecht bis 7=ausgezeichnet).

Auswertung des QLQ C 30 Fragebogens

Für die Auswertung der Fragebögen existieren standardisierte Algorithmen. (39)

Die Auswertung der Angaben erfolgt in den Gruppen „ globaler Status“ (Frage 29 und 30), im Folgenden G-LQ, „funktionsbezogene Lebensqualität“, F-LQ mit den Untergruppen Physis (Frage 1 – 5), Rollenfunktion (Frage 6 und 7), Emotion (Fragen 21-24), Kognition (Frage 20 und 25) und Sozialfunktion (Frage 26 und 27) und „symptombezogene Lebensqualität“, S-LQ mit den Untergruppen Müdigkeit (Frage 10,12 und 18), Übelkeit und Erbrechen (Frage 14 und 15), Schmerzen (Frage 9 und 19), Dyspnoe (Frage 8), Einschlafschwierigkeiten (Frage 11), Appetitlosigkeit (Frage 13), Verstopfung (Frage 16), Diarrhö (Frage 17) und Finanzielle Probleme (Frage 28).

Die Physis bezeichnet alle wichtigen Körperfunktionen, oder besser gesagt der körperliche Zustand eines Menschen.

Als Rollenfunktion bezeichnet man die Funktion oder die Stellung eines Individuums in der Gesellschaft, beziehungsweise in der Arbeitswelt. Das heißt eine niedrige Rollenfunktion bedeutet eine niedrige oder schlechte Stellung in der Gesellschaft.

Emotion bezeichnet eine Gemütsbewegung im Sinne eines Affektes. Der Affekt ist eine besondere Qualität des Fühlens, der damit dem Leib-Seele-Problem Ausdruck verleiht. Sie ist ein psychophysiologisches, auch psychisches Phänomen, das durch die bewusste oder unbewusste Wahrnehmung eines Ereignisses oder einer Situation ausgelöst wird.(40) Traurige, ängstliche, oder aggressive Emotionen, aber auch Emotionsunfähigkeit können Ausdruck „schlechter“ Emotion sein, anders gesagt niedrige Punktwerte in unserer Arbeit .

Das Sozialverhalten umfasst alle Verhaltensweisen, die beim Menschen auf Reaktionen oder Aktionen anderer Menschen zurückzuführen sind. Dies bedeutet es sind die Verhaltensweisen im sozialen Gefüge; das Sprechen, der Blickkontakt, Verhandlungen, Auseinandersetzungen, aber auch die Körpersprache. Nach Kurt Lewin ist das Verhalten eines Individuums, das Ergebnis aller in einer Situation wirkenden Bedingungen. (41) Somit bedeutet „schlechtes“ Sozialverhalten, beziehungsweise niedrige Punktwerte in dieser Arbeit, schlechte Kommunikation, schlechtes Verhalten mit anderen Menschen und damit auch Abgrenzung zum Rest der Gesellschaft.

Zunächst erfolgt die Berechnung der sogenannten Rohwerte aus den Zahlenwerten des Fragebogens. Dafür bestimmt man den Mittelwert. Dieser wird für jede Untergruppe gebildet und sieht zum Beispiel wie folgt aus:

$$\text{Rohwert Rollenfunktion} = (F6 + F7) / 2$$

$$\text{Rohwert Emotion} = (F21 + F22 + F23 + F24) / 4$$

Zur besseren Vergleichbarkeit werden diese Rohwerte dann transformiert in lineare Werte einer Skala von 0 - 100 %. Hier repräsentiert ein hoher Skalenwert einen hohen Ansprechwert. Dies bedeutet wiederum, dass ein hoher Wert auf einer der Funktionsskalen ein hohes bzw. gesundes Funktionslevel, beim „globalen Status“ ein hoher Wert eine hohe Lebensqualität, jedoch bei den Symptomskalen ein hoher Wert viele Symptome und damit einen schlechten Zustand repräsentiert. Daher muss sinngemäß bei der linearen Transformation der symptomorientierten Skalen eine Inversion stattfinden.

Beispiel Funktionsorientierte Skalen:

$$\text{Linearwert Rollenfunktion} = (1 - (\text{Rohwert Rollenfunktion} - 1) / 3) \times 100$$

Beispiel Symptomorientierte Skalen:

Linearwert Müdigkeit = $((\text{Rohwert } \textit{Müdigkeit} - 1) / 3) \times 100$

Auswertung des QLQ BR 23 Fragebogens

Die Auswertung des Fragebogens für Brustkrebspatienten erfolgt in gleicher Weise wie für den QLQ C30 Fragebogen mit einer Aufteilung der 23 Fragen in spezielle Funktionsskalen (Fragen 39-46) und Symptomskalen (Fragen 31 – 38 und 47 – 53). Die Untergruppen der funktionsorientierten Skalen lauten wie folgt: Körpergefühl (Fragen 39 – 42), Sexualfunktion (Fragen 34 und 35), Sexuelle Lust (Frage 36) und Zukunftsperspektive (Frage 33), die der symptomorientierten Skalen: Systemtherapie Nebenwirkungen (Fragen 31-34, 36, 37 und 38), Brustsymptome (Fragen 50-53), Armsymptome (Fragen 47-49) und Haarausfall (Frage 35).

Die Nummerierung schließt sich direkt an die Kernfragen der 30 Fragen des QLQ C30 an, also beginnend mit Frage 31.

Als Körpergefühl ist die gesamte Körperwahrnehmung gemeint, inwiefern sich der Mensch wohl in seinem Körper fühlt. Zum Beispiel, ob man sich unattraktiver, weniger weiblich oder unzufrieden mit seinem Erscheinungsbild fühlt.

Die Sexualfunktion ist eine Zusammenfassung mehrerer Aspekte von Sexualität, darunter fallen sexuelle Lust, Erregung, Fantasien, Erektions- und Orgasmusfähigkeit.

Die Fragen 44 bis 46 müssen zunächst invertiert werden, da hier die Ausrichtung positiv ist, das heißt ein hoher Wert entspricht gegenüber den anderen Fragen einem guten Zustand.

Somit verwendeten wir dieselbe Formel wie zur Berechnung der Symptomskalen.

Auch wie beim QLQ C30 Fragebogen wurde zunächst der Rohwert gebildet, danach die lineare Transformation.

Es gibt beim QLQ BR23 Fragebogen zwei Fragen, die optional zu beantworten sind; Frage 35 und 46.

Wird Frage 35 nicht beantwortet, weil die Bedingung „Haarausfall“ nicht erfüllt ist, oder Frage 46 weil die Vorbedingung „sexuelle Aktivität“ nicht erfüllt ist, so werden diese Fragen bei den Berechnungen nicht berücksichtigt.

2.3 Eigener Fragebogen

Um Korrelationen zwischen persönlichen Parametern und Lebensqualität festzustellen, wurden bei jedem Besuch mittels eines selbst angefertigten Fragebogens einige individuelle Daten erfasst. Er betraf Alter, Schulabschluss, Beruf, Familienstand, Medikamente, Vorerkrankungen, vorangegangene Operationen, Nikotinabusus, Alkoholkonsum, Parität, Aborte, Kinderwunsch, Kontrazeption, Menarche, Zyklus und letzte Menorrhoe.

Nach Erfassung der Angaben auf A4 Blättern und Einsortieren in einen Studienordner wurden diese in eine Excel-Tabelle eingetragen, die auch die Grundlage für die statistischen Berechnungen bildete.

Ein Exemplar des Fragebogens befindet sich im Anhang.

2.4 Statistische Methoden

Für die statistische Auswertung wurde das SPSS Programm (Statistical Package for the Social Sciences) IBM SPSS 22 (SPSS Inc. an IBM Company, Chicago, IL) verwendet. Das Mindestsignifikanzniveau dieser Studie wurde wie üblich mit 5% festgelegt.

Für die deskriptive Statistik erfolgte zunächst die Bestimmung der Mittelwerte, der Standardabweichung und der Minima und Maxima für das Alter und den BMI. Zu allen weiteren Daten (Parität, Nikotinabusus, Amenorrhoe, Art der Chemotherapie, genaue Tumorparameter mit Rezeptorenstatus, Familienanamnese, Bestrahlung, Art der Operation, Hormontherapien, Verhütung, Metastasen, Folgetherapie und Todesfälle) wurden die Häufigkeiten und prozentuale Verteilungen berechnet.

Danach wurde jede einzelne Lebensqualitätsskala miteinander im zeitlichen Verlauf untersucht, das heißt inwiefern sich die Lebensqualität bei den vier Besuchen verändert hat. Dies wurde mithilfe des Friedmantests und des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson unternommen, um festzustellen ob die Häufigkeiten sich signifikant voneinander unterscheiden. Falls sich dies herausstellte, verwendeten wir zur genauen Analyse den Wilcoxon-Test, um die einzelnen Scores zu den jeweils vier Zeitpunkten miteinander zu vergleichen.

Zur Analyse der erzielten Daten wurden sowohl die reproduktionsmedizinischen Parameter (LH = Luteinisierendes Hormon, FSH = Follikelstimulierendes Hormon, AMH = Anti-Müller-Hormon, antrale Follikel, Östradiol und Amenorrhö Monate) in Korrelation mit den funktionsorientierten Skalen der beiden Lebensqualitätsfragebögen gesetzt (aus dem QLQ C 30: Allgemeine Lebensqualität , Physis, Rollenfunktion,

Emotion, Kognitive Funktion, Sozialverhalten und aus dem QLQ BR23: Körpergefühl, Sexualfunktion, Sexuelle Lust, Zukunftsperspektive) . Außerdem wurde Wiedereinsetzen der Regel, Parität und Kinderwunsch mit den Funktionsskalen beider Fragebögen korreliert.

Dies erfolgte immer zweiseitig mittels Mann-Whitney-U-Test und Spearmann-Rho zur Untersuchung der unabhängigen Stichproben.

2.5 Material

Für den Ultraschall der Ovarien wurde das Ultraschallgerät Sonoline Adara der Marke Siemens und passend dazu die Endo-V II Vaginalsonde mit 5/6/7.5 Mhz, Modelnummer 05277624 gebraucht.

Die Blutentnahme erfolgte mittels Serum - Blutentnahmeröhrchen, S-Monovette® 7,5 ml, 92 x 15 mm der Firma Sarstedt, einem Multi-Adapter für S-Monovette® der Firma Sarstedt und einem Butterfly, Valu-Set Perfusionsbesteck G23 der Firma BD.

Auswertung der Blutproben:

Die Blutproben sind im Zentrallabor des Universitätsklinikum Schleswig-Holsteins (UKSH) Campus Kiel und Campus Lübeck mit folgenden Laborgeräten ausgewertet worden mit folgenden Geräten:

Cobas 8000 der Firma Roche (Gerätestandort: Kiel) Modulare, analytische Systemplattform. Konsolidierter Arbeitsplatz für klinische Chemie und Immunologie (Serumarbeitsplatz); (Roche, 31.01.2014)

BEP 2000 der Firma Siemens (Gerätestandort: Lübeck) vollautomatisiertes Analysesystem für Mikrotitrationsplatten zur In-vitro-Diagnose; (Siemens, 31.01.2014)

ELISA-Test der Firma Beckman Coulter (Teststation in Lübeck), ELISAWorkstation (Beckman Coulter, 31.01.2014)

Auswertung der Lebensqualitätsfragebögen

Zur Auswertung der Lebensqualitätsbögen wurde das Manual der EORTC für den QLQ-C30 - und den Brustkrebspezifischen BR 23-Fragebogen angewandt. (39)

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Unter den 51 an der Studie teilnehmenden Patientinnen lag der Altersdurchschnitt bei 38,7 Jahren, die Jüngste war 28, die Älteste 46 Jahre alt.

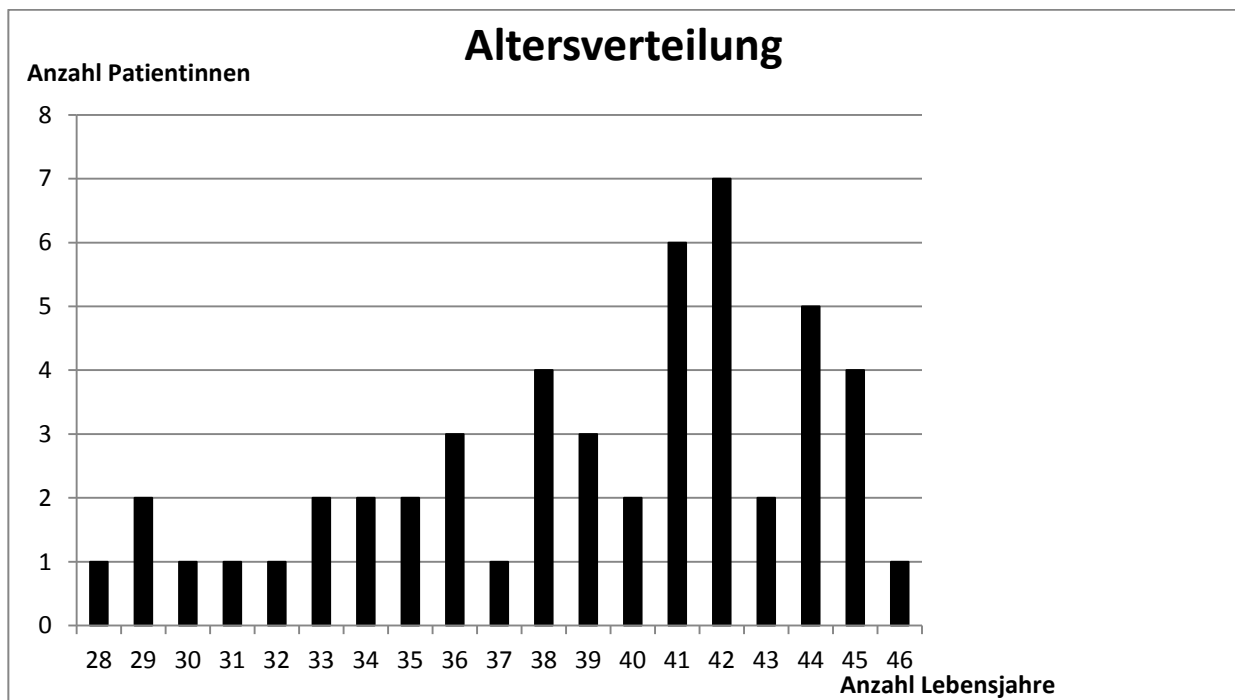


Tabelle 4 :

Anzahl Patientinnen pro Lebensjahr, x-Achse= Anzahl Lebensjahre, y-Achse= Anzahl der Patientinnen

Von 51 Patientinnen beim ersten Visit, sahen wir beim zweiten Visit noch 48 Patientinnen (drei hörten aus persönlichen Gründen auf), beim dritten Visit noch 46 (zwei sind vor dem 3. Besuch verstorben) und beim vierten Visit 44 Patientinnen (eine weitere Patientin war verstorben und die restlichen beendeten aus persönlichen Gründen die Studie vorzeitig). Nach Abschluss unserer Untersuchungen verstarb eine weitere Patientin.

Alle Verstorbenen hatten im Verlauf Metastasen zerebral, pulmonal, kutan oder ossär gebildet und sind an den Folgen gestorben.

Bei 47 Patientinnen (92,2 %) wurde ein invasiv duktales Mammakarzinom und bei vier Patientinnen (7,8 %) ein invasiv lobuläres Mammakarzinom festgestellt. 27 erhielten eine brusterhaltende Operation (52,9 %) und 24 eine Ablatio der betroffenen Brust (47,1 %).

Alle an der Studien teilnehmenden Frauen erhielten eine Polychemotherapie, davon 24 (47,1 %) eine adjuvante und 27 (52,9 %) eine neoadjuvante Chemotherapie.

Achtzehn Patientinnen erhielten eine Antrazyklinhaltige Polychemotherapie (35,3 %), drei eine Taxanhaltige (5,9 %) und 30 eine Kombination aus Antrazyklinen und Taxanen (58,8 %).

Von den 51 Probandinnen bekamen elf eine Therapie mit Herceptin (21,6 %), nach Abschluss der Chemotherapie 32 eine antihormonelle Therapie mit Tamoxifen (62,7 %) und sieben zusätzlich eine Therapie mit dem GnRH-Analogen Goserelin (13,7 %). 39 von 51 Frauen (76,5 %) wurden nach der Chemotherapie mit einer Radiatio der Brust und/oder der Lymphabflusswege therapiert.

Erfasst wurde auch der jeweilige Kinderwunsch zu den unterschiedlichen Zeitpunkten. Die Verteilung ergab sich wie folgt:

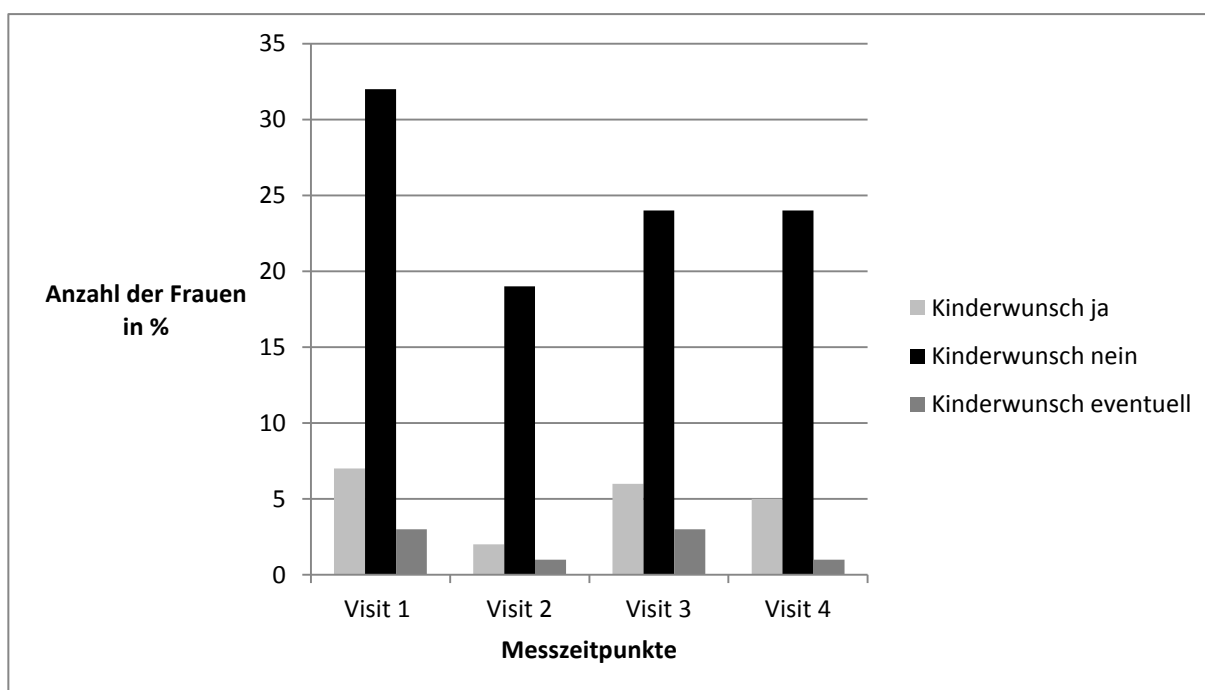


Tabelle 5 : Anzahl der Frauen mit Kinderwunsch zu jedem Visit

X- Achse = Visit 1-4, y-Achse = Anzahl der Frauen in %

Die Anzahl der vor der Mammakarzinom Therapie geborenen Kinder wurde ebenfalls dokumentiert (siehe Tabelle 6)

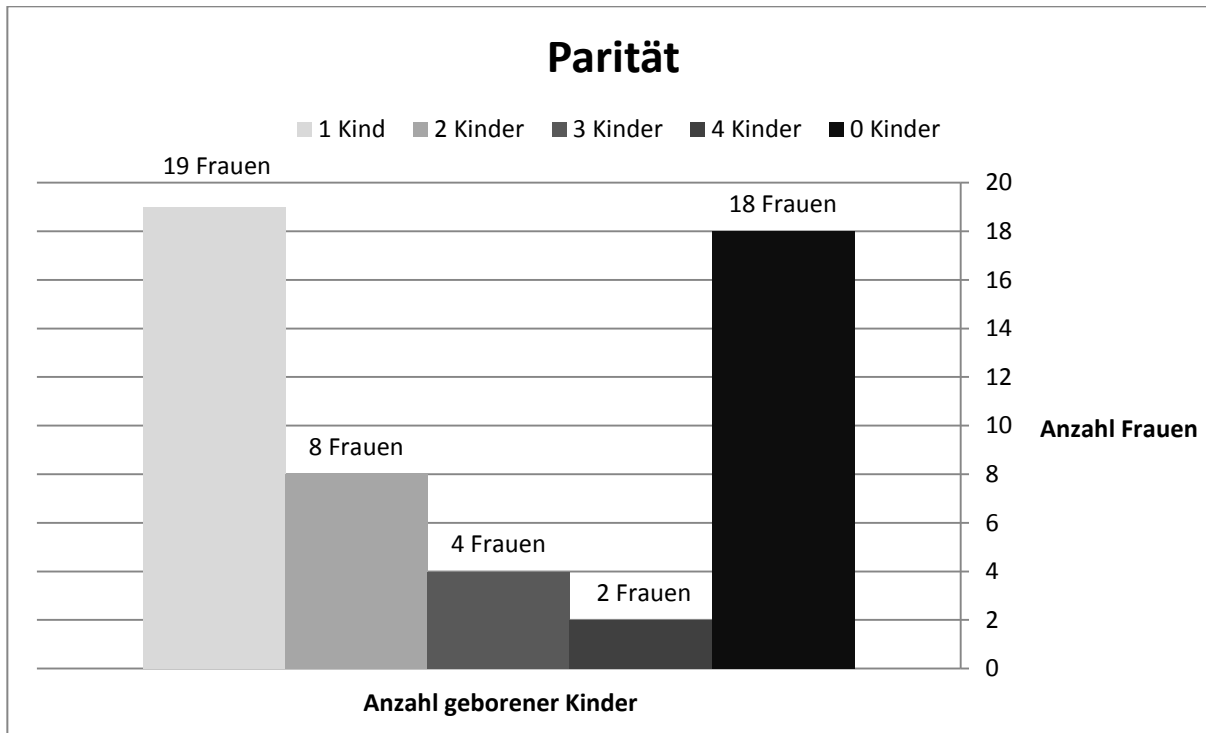


Tabelle 6: Anzahl der Frauen mit bereits geborenen Kindern,
x-Achse = Anzahl der Kinder (0 – 4 Kinder), y-Achse = Anzahl der Frauen

Der Body-Mass-Index der Patientinnen reichte von 18,4 bis 46,6 und war im Mittel 26,71.

Von 51 Patientinnen rauchten 14, das entspricht 27,5 %.

3.2 Auswertung des QLQ C30 Fragebogens – Änderung der Lebensqualitätsfunktionen im zeitlichen Verlauf

Von den 51 Studienteilnehmerinnen füllten 45 den ersten Fragebogen, 48 den zweiten, 45 den dritten und 35 den vierten Fragebogen aus. Gründe für das Nichtausfüllen waren einerseits die oben genannten Gründe für das Abbrechen der Studie und bedauerlicherweise Übersehen des Ausfüllens oder Verlorengehen der Bögen.

Im zeitlichen Verlauf zeigten sich folgende Ergebnisse:

Die Allgemeine Lebensqualität änderte sich signifikant im Verlauf (Friedman Test $p = 0,001$), vor allem vom ersten zum dritten Messzeitpunkt und vom zweiten zum dritten beziehungsweise vom zweiten zum vierten Messzeitpunkt. In allen Fällen waren die Lebensqualität zum Zeitpunkt eins signifikant niedriger als zum Zeitpunkt drei (Wilcoxon Test für Paardifferenzen $p = 0,037$) und zum Zeitpunkt zwei niedriger als zum

Zeitpunkt drei beziehungsweise zweitem zum vierten Zeitpunkt ($p < 0,001$). Die übrigen Zeitpunkte unterscheiden sich nicht signifikant voneinander ($p > 0,05$).

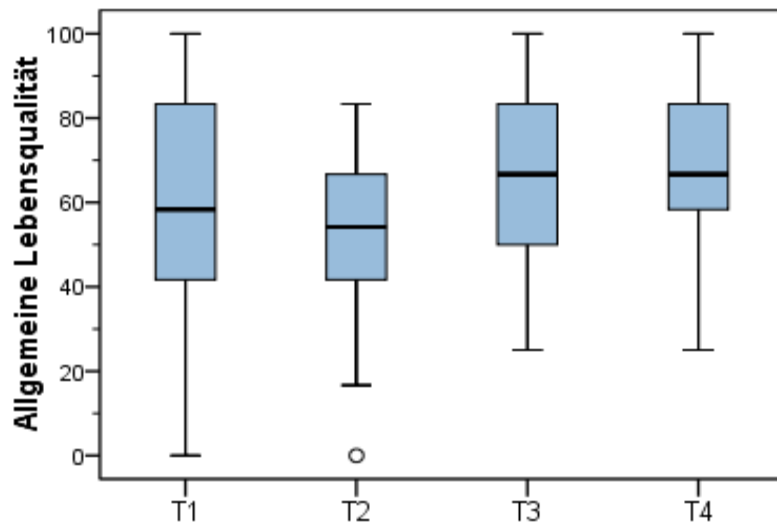


Abbildung 1 : Allgemeine Lebensqualität in Punktwerten (0 = schlechte Lebensqualität, 100 = hervorragende Lebensqualität) zu den 4 Untersuchungszeitpunkten (T1-4), Alle Verläufe (auch mit unvollständigen Date), T = Messzeitpunkt)

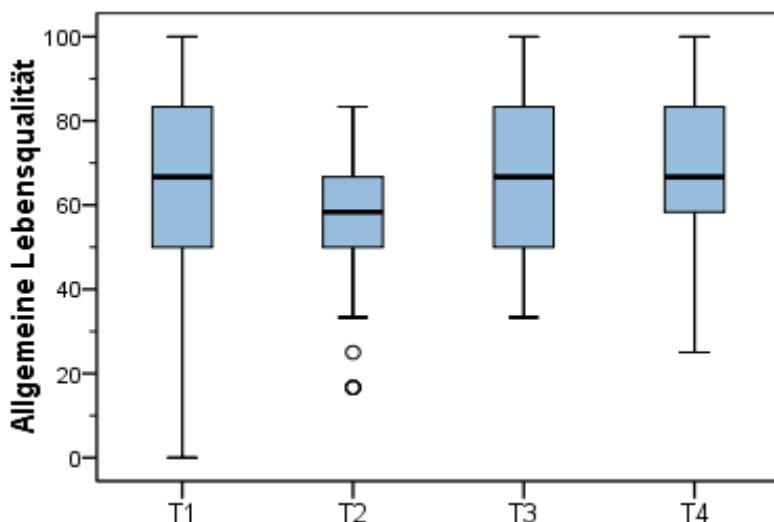


Abbildung 2: Allgemeine Lebensqualität in Punktwerten (0 = schlechte Lebensqualität, 100 = hervorragende Lebensqualität) zu den 4 Untersuchungszeitpunkten (T1-4), nur vollständige Verläufe (Fragebogen wurde zu allen vier Messzeitpunkten ausgefüllt (N = 25)), T = Messzeitpunkt

Funktionsorientierte Skalen – QLQ C30

Die **Rollenfunktion** änderte sich signifikant im Verlauf ($p = 0,025$), vor allem zwischen zweitem und dritten Zeitpunkt ($p = 0,02$) und zwischen zweitem und viertem Zeitpunkt ($p = 0,007$). Die Rollenfunktion verbesserte sich sowohl zum dritten als auch zum vierten Zeitpunkt. Eine niedrige Rollenfunktion bedeutet eine niedrige oder schlechte Stellung in der Gesellschaft.

	<i>Rf T2 zu Rf T1</i>	<i>Rf T3 zu Rf T1</i>	<i>Rf T4 zu Rf T1</i>	<i>Rf T3 zu Rf T2</i>	<i>Rf T4 zu Rf T2</i>	<i>Rf T4 zu Rf T3</i>
<i>U Test</i>	-1,843a	-0,475a	-0,123b	-2,327b	-2,683b	-0,708b
<i>Asymp. Sig. (2-seitig)</i>	0,065	0,635	0,902	0,020	0,007	0,479

Tabelle 8: Teststatistiken Rollenfunktion und zeitlich signifikante Veränderung zu den unterschiedlichen Untersuchungszeiträumen (T1-4); *a = basierend auf positiven Rängen, b = basierend auf negativen Rängen, c = Wilcoxon-Test, RF = Rollenfunktion, T = Messzeitpunkt*

Die **emotionsbezogene Lebensqualität** veränderte sich ebenfalls signifikant im Verlauf ($p = 0,005$), vor allem zwischen Zeitpunkt eins zu drei ($p = 0,013$), eins zu vier ($p = 0,03$), zwei zu drei ($p = 0,007$) und zwei zu vier ($p = 0,006$). Der Punktwert steigt hier im Verlauf und wird stetig höher mit späterem Zeitpunkt. Dieses bedeutet, dass die emotionsbezogene Lebensqualität sich stetig verbesserte.

	<i>Emotion T2 zu Emotion T1</i>	<i>Emotion T3 zu Emotion T1</i>	<i>Emotion T4 zu Emotion T1</i>	<i>Emotion T3 zu Emotion T2</i>	<i>Emotion T4 zu Emotion T2</i>	<i>Emotion T4 zu Emotion T3</i>
<i>U Test</i>	-0,920	-2,480a	-2,167a	-2,719a	-2,762a	-0,407b
<i>Asymp. Sig. (2-seitig)</i>	0,358	0,013	0,030	0,007	0,006	0,684

Tabelle 9 : Teststatistiken Emotionsbezogene Lebensqualität und zeitlich signifikante Änderung zu den 4 Untersuchungszeitpunkten (T1-4); *a = basierend auf negativen Rängen, b = basierend auf positiven Rängen, c = Wilcoxon-Test, T = Messzeitpunkt*

Das **Sozialverhalten** änderte sich signifikant im Verlauf ($p = 0,012$), im speziellen zwischen Zeitpunkt zwei zu drei ($p = 0,013$) und zwei zu vier ($p = 0,005$), hier verbesserte sich die Lebensqualität in Bezug auf das Sozialverhalten ebenfalls mit späterem Zeitpunkt stetig.

„Schlechtes“ Sozialverhalten, beziehungsweise niedrige Punktwerte auf der Skala bedeuten schlechte Kommunikation, schlechtes Verhalten mit anderen Menschen und damit auch Abgrenzung zum Rest der Gesellschaft.

	SV T2 zu SV T1	SV T3 zu SV T1	SV T4 zu SV T1	SV T3 zu SV T2	SV T4 zu SV T2	SV T4 zu SV T3
<i>U Test</i>	-1,412a	-0,997b	-1,037b	-2,491b	-2,795b	-0,112b
<i>Asymp Sig. (2- seitig)</i>	0,158	0,319	0,300	0,013	0,005	0,911

Tabelle 10: Teststatistiken Sozialverhalten und zeitlich signifikante Veränderung zu den 4 Untersuchungszeitpunkten(T1-4); a = basierend auf positiven Rängen, b = basierend auf negativen Rängen, c = Wilcoxon-Test, T = Messzeitpunkt, SV = Sozialverhalten

Symptomorientierte Skalen – QLQ C30

Bezüglich der Symptomorientierten Lebensqualität zeigte sich bei der **Müdigkeit** eine signifikante Veränderung im Verlauf (p = 0,023), vor allem zwischen Zeitpunkt zwei und drei (p = 0,002) und Zeitpunkt zwei und vier (p = 0,027). Hier nimmt der Score zum dritten Besuch stark zu (Verschlechterung der Müdigkeitssymptomatik) und erholt sich aber zum vierten Besuch wieder komplett. (Verbesserung der Müdigkeitssymptomatik)

	Müdigkeit T2 zu Müdigkeit T1	Müdigkeit T3 zu Müdigkeit T1	Müdigkeit T4 zu Müdigkeit T1	Müdigkeit T3 zu Müdigkeit T2	Müdigkeit T4 zu Müdigkeit T2	Müdigkeit T4 zu Müdigkeit T3
<i>U Test</i>	-1,652a	-0,667b	-0,404b	-3,077b	-2,209b	-1,016a
<i>Asymp Sig.(2- seitig)</i>	0,099	0,505	0,686	0,002	0,027	0,310

Tabelle 11: Teststatistiken Symptom Müdigkeit und zeitlich signifikante Veränderung zwischen den 4 Untersuchungszeitpunkten (T1-4); a = basierend auf negativen Rängen, b = basierend auf positiven Rängen, c = Wilcoxon-Test, T = Messzeitpunkt

Auch bei der **Atemnot** und **Finanziellen Problemen** zeigten sich signifikante Veränderungen im Verlauf (Atemnot p = 0,04; Finanzielle Probleme p = 0,001).

Für das Symptom Atemnot verschlechterte sich das Befinden der Patienten zwischen Zeitpunkt eins und zwei (p = 0,003). Von Visit zwei zu drei verbesserte sich die Symptomatik wieder (p = 0,008). Für die finanziellen Probleme bestand eine signifikante Veränderung zwischen Zeitpunkt eins und zwei (p = 0,011),

zwei und vier ($p = 0,002$) und drei und vier ($p = 0,005$). Auch hier zeigte sich eine Symptomzunahme zum zweiten Zeitpunkt und eine darauf folgende Verbesserung zum Zeitpunkt drei und vier.

	Atemnot T2 zu Atemnot T1	Atemnot T3 zu Atemnot T1	Atemnot T4 zu Atemnot T1	Atemnot T3 zu Atemnot T2	Atemnot T4 zu Atemnot T2	Atemnot T4 zu Atemnot T3
<i>U Test</i>	-2,961a	-0,905a	-1,642a	-2,667b	-1,628b	-1,098a
<i>Asymp Sig. (2- seitig)</i>	0,003	0,366	0,101	0,008	0,103	0,272

Tabelle 12: Teststatistiken Symptom Atemnot und zeitlich signifikante Veränderung zwischen den 4 Untersuchungszeitpunkten (T1-4); a = basierend auf negativen Rängen, b = basierend auf positiven Rängen, c = Wilcoxon-Test, T = Messzeitpunkt

	FP T2 zu FP T1	FP T3 zu FP T1	FP T4 zu FP T1	FP T3 zu FP T2	FP T4 zu FP T2	FP T4 zu FP T3
<i>U Test</i>	-2,543a	-1,650a	-0,811b	-1,387b	-3,082b	-2,807b
<i>Asymp Sig. (2- seitig)</i>	0,011	0,099	0,417	0,166	0,002	0,005

Tabelle 13: Teststatistiken Finanzielle Probleme und zeitlich signifikante Veränderung zwischen den 4 Untersuchungszeitpunkten (T1-4); a = basierend auf negativen Rängen, b = basierend auf positiven Rängen, c = Wilcoxon-Test, T = Messzeitpunkt, FP = Finanzielle Probleme

Sowohl bei den funktionsorientierten Skalen ‚Physis‘ und ‚kognitive Funktion‘, als auch bei den symptomorientierten Skalen ‚Übelkeit/Erbrechen‘, ‚Schmerzen‘, ‚Schlaflosigkeit‘, ‚Appetitlosigkeit‘, ‚Verstopfung‘ und ‚Durchfall‘ zeigten sich keine signifikanten Veränderungen im zeitlichen Verlauf.

3.3 Auswertung des QLQ BR 23 – Änderung der Lebensqualitätsfunktionen im zeitlichen

Verlauf

Bei der statistischen Auswertung des krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebogens zeigten sich bei folgenden Untergruppen Signifikanzen im zeitlichen Verlauf:

Funktionsorientierte Skalen – BR 23

Körpergefühl ($p = 0,03$) Signifikante Unterschiede zeigten sich vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt ($p = 0,023$), sowie vom zweiten zum vierten Messzeitpunkt ($p = 0,014$). Hier zeigte sich eine Verschlechterung des Körpergefühls zum zweiten Zeitpunkt mit einer darauffolgenden insgesamt Verbesserung zum vierten Zeitpunkt.

	<i>Körpergefühl T2 zu Körpergefühl T1</i>	<i>Körpergefühl T3 zu Körpergefühl T1</i>	<i>Körpergefühl T4 zu Körpergefühl T1</i>	<i>Körpergefühl T3 zu Körpergefühl T2</i>	<i>Körpergefühl T4 zu Körpergefühl T2</i>	<i>Körpergefühl T4 zu Körpergefühl T3</i>
<i>U Test</i>	-2,266a	-1,676a	-0,596a	-1,195b	-2,455b	-1,893b
<i>Asymp Sig. (2- seitig)</i>	0,023	0,094	0,551	0,232	0,014	0,058

Tabelle 14: Teststatistiken Körpergefühl und zeitlich signifikante Veränderung zwischen den 4 Untersuchungszeitpunkten (T1-4); a = Basierend auf positiven Rängen, b = basierend auf negativen Rängen, c = Wilcoxon-Test, T = Messzeitpunkt

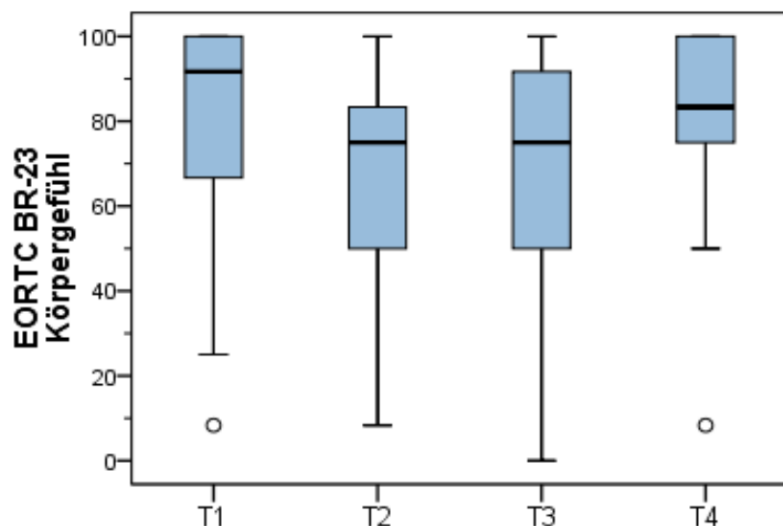


Abbildung 3: Körpergefühl in Punktwerten (von 0 = schlecht bis 100 = optimal) zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten (T1-4)

Sexualfunktion ($p = 0,003$)

Es ergab sich eine signifikante Veränderung vom ersten zum zweiten Visit ($p = 0,009$), vom zweiten zum drittem Visit ($p = 0,009$) und vom zweiten zum vierten Visit ($p = 0,016$).

	<i>Sf T2 zu Sf T1</i>	<i>Sf T3 zu Sf T1</i>	<i>Sf T4 zu Sf T1</i>	<i>Sf T3 zu Sf T2</i>	<i>Sf T4 zu Sf T2</i>	<i>Sf T4 zu Sf T3</i>
<i>U Test</i>	-2,608a	-0,329b	-0,320a	-1,387b	-2,400b	-0,771a
<i>Asymp Sig. (2-seitig)</i>	0,009	0,742	0,749	0,166	0,016	0,441

Tabelle 15: Teststatistiken Sexualfunktion und zeitlich signifikante Veränderung zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten (T1-4); a = basierend auf positiven Rängen, b = basierend auf negativen Rängen, c = Wilcoxon-Test, T = Messzeitpunkt, Sf = Sexualfunktion

Zum zweiten Visit zeigte sich eine Verschlechterung der Sexualfunktion, die sich aber zum dritten und zum vierten Zeitpunkt verbesserte.

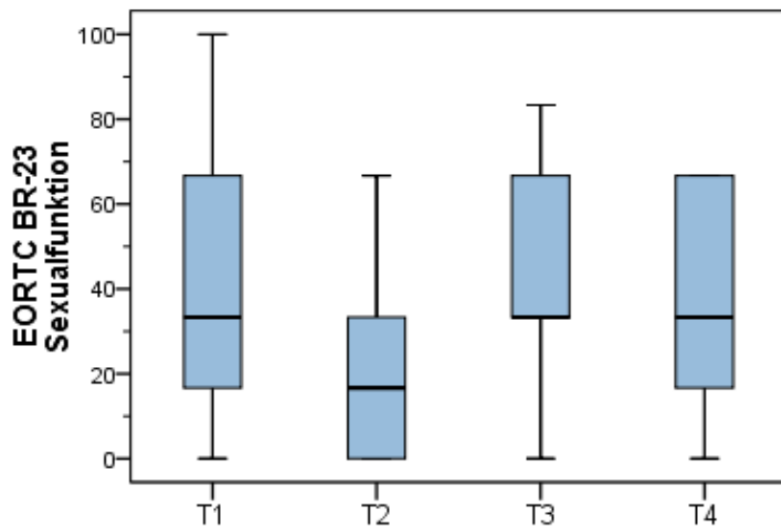


Abbildung 4 : Sexualfunktion in Punktwerten (0 = schlechte Sexualfunktion, 100 = optimale Sexualfunktion) zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten (T1-4)

Zukunftsperspektive ($p = 0,000$)

Es ergaben sich folgende signifikante Veränderungen: vom ersten zum zweiten Visit ($p = 0,046$), vom ersten zum vierten Visit ($p = 0,000$), vom zweiten zum vierten Visit ($p = 0,007$) und vom dritten zum vierten Visit ($p = 0,027$).

	Zp T2 zu Zp T1	Zp T3 zu Zp T1	Zp T4 zu Zp T1	Zp T3 zu Zp T2	Zp T4 zu Zp T2	Zp T4 zu Zp T3
<i>U Test</i>	-1,998a	-1,822a	-3,581a	0,000b	-2,707a	-2,215a
<i>Asymp Sig. (2-seitig)</i>	0,046	0,068	0,000	>0,999	0,007	0,027

Tabelle 16: Teststatistiken Zukunftsperspektive und zeitlich signifikante Veränderung zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten (T1-4); a = basierend auf negativen Rängen, b = die Summe der negativen Ränge ist mit der Summe der positiven Ränge identisch, c = Wilcoxon-Test, T = Messzeitpunkt, Zp = Zukunftsperspektive

Nach dem ersten Visit verbessert sich die Zukunftsperspektive stetig mit späteren Messzeitpunkten. Der vierte Messzeitpunkt zeigt bei Weitem die deutlichste Signifikanz, im Sinne einer Verbesserung zu den anderen drei Zeitpunkten.

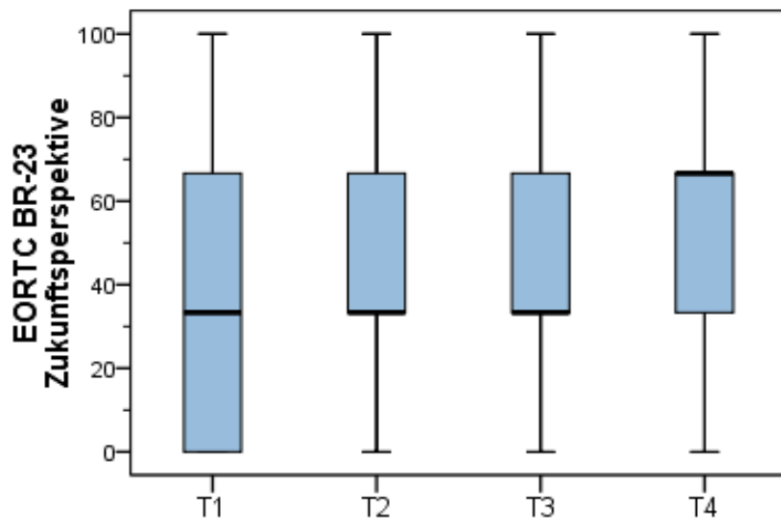


Abbildung 5 : Zukunftsperspektive in Punktwerten (0 = schlechte Zukunftsperspektive, 100 = optimale, gute Zukunftsperspektive) zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten (T1-4)

Symptomorientierte Skalen – BR 23

Systemische Therapie (p = 0,001)

Es resultierten signifikante Veränderungen zwischen erstem und zweitem Messzeitpunkt (p = 0,000), zwischen erstem zu drittem Messzeitpunkt (p = 0,012) und zweitem zu viertem Messzeitpunkt (p = 0,004).

	<i>ST T2 zu ST T1</i>	<i>ST T3 zu ST T1</i>	<i>ST T4 zu ST T1</i>	<i>ST T3 zu ST T2</i>	<i>ST T4 zu ST T2</i>	<i>ST T4 zu ST T3</i>
<i>U Test</i>	-4,381a	-2,508a	-1,953a	-3,050b	-2,843b	-0,441a
<i>Asymp Sig. (2- seitig)</i>	0,000	0,012	0,051	0,002	0,004	0,659

Tabelle 17: Teststatistiken Systemische Therapie und zeitlich signifikante Veränderung zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten (T1-4); a = basierend auf negativen Rängen, b = basierend auf positiven Rängen, c = Wilcoxon-Test, T = Messzeitpunkt, ST = Systemische Therapie

Hier ergab sich eine Verschlechterung der therapiespezifischen Symptome vom ersten zum zweiten und zum dritten Zeitpunkt, sowie dann eine Verbesserung zum vierten Zeitpunkt.

Armsymptome ($p = 0,018$)

Signifikante Veränderungen zeigten sich vom zweiten zum dritten Visit ($p = 0,010$) und vom zweiten zum vierten Visit ($p = 0,041$).

	Armsymptome T2 zu Armsymptome T1	Armsymptome T3 zu Armsymptome T1	Armsymptome T4 zu Armsymptome T1	Armsymptome T3 zu Armsymptome T2	Armsymptome T4 zu Armsymptome T2	Armsymptome T4 zu Armsymptome T3
<i>U Test</i>	-0,881a	-0,441b	-0,621b	-2,574b	-2,040b	0,000c
<i>Asymp Sig. (2-seitig)</i>	0,378	0,659	0,535	0,010	0,041	>0,999

Tabelle 18 : Teststatistiken Armsymptome und zeitlich signifikante Veränderung zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten (T1-4); a = basierend auf negativen Rängen, b = basierend auf positiven Rängen, c = die Summe der negativen Ränge ist mit der Summe der positiven Ränge identisch, d = Wilcoxon-Test, T = Messzeitpunkte

Die Armsymptome, wie Schmerzen, Schwellung oder Taubheit besserten sich insgesamt ab dem zweiten Messzeitpunkt.

Bei der ‚sexuellen Lust‘, bei den ‚Brustsymptomen‘ und beim ‚Haarausfall‘ konnten keine Aussagen im Verlauf getroffen werden, da hier keine vollständigen Daten vorlagen.

3.4 Zusammenhänge Lebensqualitätsfunktionen und Reproduktionsparameter bzw. persönliche Parameter

3.4.1 Zusammenhang Kinderwunsch – Lebensqualität

Zwischen den in der Tabelle 19 (siehe Anhang) aufgelisteten Lebensqualitätsfunktionen und einem bestehenden Kinderwunsch fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge ($U \text{ Test } p > 0,05$). Eine Ausnahme stellte der Zusammenhang zwischen der Sexualfunktion und dem Kinderwunsch beim zweiten Visit dar ($p = 0,042$). Das heißt, je besser die Sexualfunktion war, desto größer war der Kinderwunsch.

3.4.2 Zusammenhang Wiedereinsetzen der Regel – Lebensqualität

Auch zwischen den in der Tabelle 20 (siehe Anhang) aufgelisteten Lebensqualitätsfunktionen und dem Wiedereinsetzen der Regel fand sich kein Zusammenhang. Eine Ausnahme bildete hier das Körpergefühl zum ersten Visit ($p = 0,031$) und dem Sozialverhalten beim zweiten Visit ($p = 0,015$).

3.4.3 Zusammenhang Kinder – Lebensqualität

Auch in der Tabelle 21 (siehe Anhang) dargestellten Lebensqualitätsfunktionen und dem Vorhandensein von eigenen Kindern ergaben sich keine Signifikanzen (U Test $p > 0,05$).

3.4.4 Zusammenhang Antrale Follikel und Lebensqualität

Es bestand ein positiver, aber nicht signifikanter Zusammenhang zwischen der Sexualfunktion und der Anzahl der Antralen Follikel zum ersten Visit (Korrelationskoeffizient = 0,203, $p = 0,19$).

Ein negativer Zusammenhang konnte zwischen der Kognitiven Funktion und der Anzahl der antralen Follikel beim zweiten Visit beobachtet werden (Korrelationskoeffizient = -0,222, $p = 0,106$).

Ein negativer, aber nicht signifikanter Zusammenhang bestand zwischen der Zukunftsperspektive und den antralen Follikeln zum zweiten Visit (Korrelationskoeffizient = -0,278, $p = 0,065$).

Eine Auflistung der Werte findet sich im Anhang, siehe Tabelle 22.

3.4.5 Zusammenhang AMH und Lebensqualität

Zwischen den Werten des Anti-Müller-Hormons und einzelnen Lebensqualitätsfunktionen konnten folgende Zusammenhänge festgestellt werden:

Es ergab sich ein positiver, aber nicht signifikanter Zusammenhang zwischen der allgemeinen Lebensqualität und den AMH Werten zum vierten Visit (Korrelationskoeffizient = 0,249, $p = 0,156$).

Es konnte ein positiver, aber nicht signifikanter Zusammenhang zwischen der kognitiven Funktion und den AMH Werten zum vierten Visit (Korrelationskoeffizient = 0,325,

$p = 0,061$) gezeigt werden.

Ein positiver, aber nicht signifikanter Zusammenhang zeigte sich auch zwischen dem Sozialverhalten und den AMH Werten zum vierten Visit (Korrelationskoeffizient = 0,220, $p = 0,221$).

Ein signifikant positiver Zusammenhang bestand zwischen der Sexualfunktion und den AMH Werten zum vierten Visit (Korrelationskoeffizient = 0,354, $p = 0,043$).

Und letztlich konnte ein negativer, aber nicht signifikanter Zusammenhang zwischen der sexuellen Lust und den AMH Werten zum ersten Visit (Korrelationskoeffizient = - 0,369, $p = 0,076$) festgestellt werden.

Eine Auflistung der Werte findet sich im Anhang, siehe Tabelle 23.

3.4.6 Zusammenhang LH und Lebensqualität

Nach Berechnung der Korrelationen zwischen den LH Werten und den Lebensqualitätsfunktionen zeigten sich folgende Zusammenhänge:

Wir konnten einen negativen, aber nicht signifikanten Zusammenhang zwischen der allgemeinen Lebensqualität und den LH-Werten zum zweiten und zum vierten Visit (Korrelationskoeffizient T2 = - 0,218, $p = 0,140$; T4 = - 0,240, $p = 0,171$) darstellen.

Zwischen der Physis und den LH Werten zeigte sich zum vierten Visit (Korrelationskoeffizient = - 0,264, $p = 0,132$) ein negativer, aber nicht signifikanter Zusammenhang.

Ein signifikant negativer Zusammenhang zeigte sich zwischen der Rollenfunktion und den LH-Werten zum vierten Visit (Korrelationskoeffizient = -0,391, $p = 0,022$).

Sowohl zwischen der kognitiven Funktion und den LH Werten zum dritten und vierten Visit (Korrelationskoeffizient T3 = - 0,213, $p = 0,161$; T4 = - 0,211, $p = 0,231$), zwischen dem Sozialverhalten und den LH Werten zum vierten Visit (Korrelationskoeffizient = - 0,295, $p = 0,090$), zwischen der Sexualfunktion und den LH Werten zum zweiten Visit (Korrelationskoeffizient = - 0,261, $p = 0,077$) und zwischen der Zukunftsperspektive und den LH-Werten zum zweiten Visit (Korrelationskoeffizient = - 0,216, $p = 0,145$) stellten wir einen negativen, jedoch nicht signifikanten Zusammenhang dar.

Eine Auflistung der Werte findet sich im Anhang, siehe Tabelle 24.

3.4.7 Zusammenhang FSH und Lebensqualität

Zwischen den FSH-Werten und den einzelnen Lebensqualitätsuntergruppen fanden sich folgende Zusammenhänge:

Es zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen der Physis und den FSH-Werten zum ersten Visit (Korrelationskoeffizient = - 0,378, $p = 0,011$).

Wir konnten einen negativen, jedoch nicht signifikanten Zusammenhang zwischen der Rollenfunktion und den FSH-Werten zum vierten Visit (Korrelationskoeffizient = - 0,303, $p = 0,081$) erkennen.

Des Weiteren zeigte sich ein positiver, aber nicht signifikanter Zusammenhang zwischen der kognitiven Funktion und den FSH-Werten zum zweiten Visit (Korrelationskoeffizient = 0,257, $p = 0,081$) und ein negativer, nicht signifikanter Zusammenhang zum vierten Visit (Korrelationskoeffizient = - 0,199, $p = 0,259$).

Ein weiterer negativer, nicht signifikanter Zusammenhang stellte sich zwischen dem Sozialverhalten und den FSH-Werten zum vierten Visit (Korrelationskoeffizient = - 0,215, $p = 0,223$) dar.

Schlussendlich zeigte sich auch ein positiver, aber nicht signifikanter Zusammenhang zwischen der sexuellen Lust und den FSH-Werten zum vierten Visit (Korrelationskoeffizient = 0,199, $p = 0,444$).

Eine Auflistung der Werte findet sich im Anhang, siehe Tabelle 25.

3.4.8 Zusammenhang Östradiol und Lebensqualität

Zwischen den Östradiolwerten und den Unterpunkten der Lebensqualitätsfunktionen konnten wir folgende Zusammenhänge feststellen:

Es zeigte sich ein negativer, nicht signifikanter Zusammenhang zwischen der allgemeinen Lebensqualität und den Östradiolwerten zum ersten Visit (Korrelationskoeffizient = -0,208, $p = 0,176$) und ein signifikant positiver Zusammenhang zum zweiten Visit (Korrelationskoeffizient = 0,362, $p = 0,012$).

Des Weiteren stellten wir einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen der Physis und den Östradiolwerten zum ersten (Korrelationskoeffizient = 0,416, $p = 0,005$) und zum zweiten Visit (Korrelationskoeffizient = 0,429, $p = 0,003$) fest.

Einen weiteren signifikant positiven Zusammenhang konnten wir zwischen der Rollenfunktion und den Östradiolwerten zum zweiten Visit (Korrelationskoeffizient = 0,443, $p = 0,002$) feststellen.

Zudem zeigte sich ein positiver, nicht signifikanter Zusammenhang zwischen der kognitiven Funktion und den Östradiolwerten zum vierten Visit (Korrelationskoeffizient = 0,310, $p = 0,074$), sowie zwischen dem Körpergefühl und den Östradiolwerten zum ersten Visit (Korrelationskoeffizient = 0,236, $p = 0,128$).

Einen negativen, nicht signifikanten Zusammenhang konnten wir zwischen der sexuellen Lust und den Östradiolwerten zum vierten Visit (Korrelationskoeffizient = - 0,335, $p = 0,189$) feststellen.

Eine Auflistung der Werte findet sich im Anhang, siehe Tabelle 26.

3.4.9 Zusammenhang Amenorrhoeedauer und Lebensqualität

Zwischen der Dauer der Amenorrhoe und den Lebensqualitätsfunktionen konnten wir folgende Zusammenhänge feststellen:

Es zeigte sich ein positiver, jedoch nicht signifikanter Zusammenhang zwischen der Physis und der Amenorrhoeedauer zum vierten Visit (Korrelationskoeffizient = 0,215, $p = 0,223$), sowie zwischen der Rollenfunktion und der Amenorrhoeedauer zum vierten Visit (Korrelationskoeffizient = 0,224, $p = 0,204$) und zwischen der Emotion und der Amenorrhoeedauer zum vierten Visit (Korrelationskoeffizient = 0,219, $p = 0,214$).

Zudem stellten wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Körpergefühl und der Amenorrhoeedauer zum ersten Visit (Korrelationskoeffizient = 0,405, $p = 0,009$) fest.

Es konnte außerdem ein positiver, nicht signifikanter Zusammenhang zwischen der sexuellen Lust und der Amenorrhoeedauer zum vierten Visit (Korrelationskoeffizient = 0,340, $p = 0,181$) gezeigt werden.

Eine Auflistung der Werte findet sich im Anhang, siehe Tabelle 27.

4 Diskussion

4.1 Lebensqualität in der Onkologie

In der Onkologie hat der Erhalt der Lebensqualität an Bedeutung gewonnen. Dieses Ziel ist insbesondere auch im Hinblick auf die steigende Zahl von Langzeitüberlebenden nach mehrfachen psychisch und physisch belastenden Behandlungen wichtig.

Die zum Teil schwerwiegenden Behandlungen, die über längere Zeiträume durchgeführt werden, sollten nicht allein an Remissionsraten und klinischem Ansprechen bewertet werden.

Bei Langzeitüberlebenden von Krebstherapien kehren die Messwerte der Lebensqualität teilweise wieder auf das Ausgangsniveau zurück. Aber besonders Brustkrebspatientinnen klagen langfristig über Beschwerden, wenn sie systemische Therapien erhalten haben (42 und 43) oder über Defizite im Körpergefühl nach operativen Eingriffen (44).

4.2 Änderungen der Lebensqualität im zeitlichen Verlauf

Sowohl bei der allgemeinen Lebensqualität als auch bei fast allen Untergruppen der Lebensqualität im QLQ C30 und BR 23 ergaben unsere Untersuchungen, dass der zweite Messzeitpunkt (6 Monate nach Beginn der Chemotherapie) die niedrigsten Scores der Lebensqualität zeigte. Dieses ist zu vereinbaren mit den Folgen der Chemotherapie, die physisch als auch psychisch eine große Belastung darstellen, und bereits umfangreich untersucht wurden (45 und 46).

Nach 12 Monaten sieht man eine deutliche und signifikante Besserung der Lebensqualitätswerte, die sich nach 24 Monaten noch einmal bessern und teilweise sogar über dem Niveau der Ausgangswerte vom ersten Zeitpunkt (siehe allgemeine Lebensqualität, *Abbildung 1 und 2*) liegen. Dies könnte daran liegen, dass unsere Probandinnen schon zum ersten Messzeitpunkt ihre Diagnose erhalten hatten und somit per se keine Normalsituation mehr bestand, wenn man die Krebsdiagnose mit all ihren Ängsten und Sorgen kennt. Zudem beschreiben Ganz PA et al. (1996), dass Brustkrebspatientinnen nach einer Chemotherapie selbst ihre Lebensqualität höher einschätzen als gesunde Frauen es tun. Offensichtlich ziehen sie positive Aspekte daraus, eine Krebstherapie überstanden zu haben und schätzen das Leben mehr denn je. (47)

Das Einzige, das sich nicht zum Ausgangsniveau beim 4. Messzeitpunkt verbessert, ist das Körpergefühl, was mit den Folgen der chirurgischen Maßnahmen zusammenhängen könnte, wie auch von Janni, W. et al. 2001 beschrieben wurde (48).

Längere Beobachtungszeiträume sind nötig, um einen Langzeiteffekt zu bestimmen und sichere Aussagen bezüglich der Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen treffen zu können. Es gibt Hinweise, dass sich die Lebensqualität gerade in Bezug auf Rollenfunktion (Stellung oder Funktion in der Gesellschaft, in der Arbeitswelt), Kognition (Informationsverarbeitung eines Individuums), Sozialfunktion (Verhaltensweisen im sozialen Gefüge), physische Symptome (körperliche Befunde oder Beschwerden eines Patienten) und Emotion (Gemütsbewegung im Sinne eines Affektes) im Laufe der Zeit nochmals eher verschlechtert. Außerdem scheinen gerade junge, prämenopausale Frauen verglichen mit älteren Kohorten mehr Symptome und Beeinträchtigungen der Lebensqualität zu erfahren als ältere. (49)

In einer großen Studie mit 1202 Langzeitüberlebenden eines Hodgekin-Lymphoms zeigte sich, dass die Lebensqualität insbesondere in den Bereichen Emotion, Sozialfunktion, Müdigkeit und Schlafprobleme deutlich vermindert waren im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen. Des Weiteren zeigte sich auch, dass junge Frauen (zwischen 21 und 25 Jahren) die größten Probleme und Beschwerden hatten. (50)

Junge prämenopausale Frauen scheinen also schon per se sensibler auf eine aggressive Chemotherapie zu reagieren. Daher sollten diese Besonderheiten schon in der Therapieplanung besonders berücksichtigt werden.

Beim Vergleich des Kinderwunsches und der Parität mit der Lebensqualität ergaben sich überraschenderweise keine signifikanten Zusammenhänge. Es haben jedoch einige Studien gezeigt, dass es durchaus Schwangerschaften nach Chemotherapien gibt und diese mit einem verlängerten Überleben und einer erhöhten Lebensqualität einhergehen. (51) Hier kommt vermutlich der „healthy mother effect“ zum Tragen. Das heißt, dass eher die fittesten Frauen und die mit einer besseren Prognose nach einem Mammakarzinom schwanger werden. Die fehlende Korrelation in unserer Studie könnte an dem nicht optimalen Rücklauf der Fragebögen und an der relativ kurzen Beobachtungsdauer liegen. Des Weiteren hatten wir zwar Patientinnen, die auch beim vierten Messzeitpunkt noch Kinderwunsch hatten (5 Patientinnen), dies ist jedoch eine zu kleine Fallzahl, um eine statistisch relevante Aussage treffen zu können.

Das Wiedereinsetzen der Menstruationsblutung zeigt einen signifikanten Einfluss auf das Körpergefühl. Dieses untersuchten wir in Hinblick auf die Amenorrhoeedauer. Es stellte sich heraus, dass sich mit schnellerem Einsetzen der Regelblutung nach der Chemotherapie das Körpergefühl verbesserte. Außerdem bestand eine Korrelation zwischen schnellerem Einsetzen der Regelblutung und den Unterpunkten sexuelle

Lust, Emotion, Rollenfunktion und Physis. In der Literatur finden sich dazu keine Aussagen. Hier erscheint es uns nachvollziehbar, dass die hormonellen Funktionen, die den Zyklus begünstigen, auch günstige psychische Effekte nach sich ziehen.

4.3 Zusammenhänge Lebensqualitätsfunktionen und Reproduktionsparameter

4.3.1 Antrale Follikel

In unserer Studie zeigte sich eine Korrelation zwischen der Anzahl der antralen Follikel und der Kognition, der Sexualfunktion und der Zukunftsperspektive.

In der Literatur fanden wir keine diesbezüglichen Daten. Lediglich zur kognitiven Funktion existieren Ergebnisse, die im Zusammenhang mit den Hormonwerten Östradiol, LH und FSH (*siehe Absatz 4.3.3, 4.3.4 und 4.3.5*) stehen. Unsere Ergebnisse sind statistisch zwar nicht signifikant, jedoch ergibt sich ein Trend zu einer positiven Korrelation.

4.3.2 Anti-Müller-Hormon

Beim Anti-Müller-Hormon zeigten sich signifikante Korrelationen. Je höher die AMH-Werte waren, desto höhere Scores zeigten sich bei der allgemeinen Lebensqualität, der kognitiven Funktion und dem Ausfüllen der sozialen Rolle.

Dies spricht am ehesten für einen prämenopausalen Status, da AMH ein Maß der ovariellen Reserve darstellt. Hohe Werte korrelieren mit einem großen Primordialfollikelpool (52), das heißt mit einer höheren Fruchtbarkeit.

Fruchtbare Patientinnen haben nach unserer Studie eine hohe Lebensqualität, eine gute kognitive Funktion und ein besseres Sozialverhalten (Verhaltensweisen im sozialen Gefüge). In der Literatur wurde dies noch nicht eingehend beschrieben. Es gibt lediglich mehrere Studien, die sich auf die reduzierte Lebensqualität infertiler Paare beziehen. (53)

Hasanin et al. (2010) untersuchten Paare mit Infertilität und fanden anhand des QLQ C30, dass insbesondere die Sexualfunktion solcher Paare längerfristig gestört wird (54). Kondapalli et al. (2014) zeigten in ihrer Studie, dass Krebspatienten generell über mehr sexuelle Probleme als Gesunde

berichteten. (55) Unsere Studie bestätigte diese Ergebnisse in gewisser Weise. Es ergab sich ein positiv signifikanter Zusammenhang zwischen der Sexualfunktion und den AMH Werten. Dieser Zusammenhang bestand jedoch erst beim 4. Messzeitpunkt, also 24 Monate nach Beginn der Chemotherapie; davor gab es keine Korrelationen. Die AMH-Mittelwerte aller Probandinnen lagen zum 1. Zeitpunkt bei 1,28 ng/ml, zum 2. Zeitpunkt bei 0,19 ng/ml, zum 3. bei 0,16 ng/ml und zum 4. auch bei 0,16 ng/ml. Die Korrelation bedeutet, dass die Patientinnen, die 24 Monate nach Beginn der Chemotherapie hohe AMH Werte aufwiesen auch eher ein befriedigendes Sexualleben haben.

4.3.3 LH

LH wird zusammen mit FSH in der Hypophyse gebildet und fördert die Ovulation und die Gelbkörperreifung. Mit dem Erlöschen der Ovarialfunktion (verminderte Ansprechbarkeit des Ovars gegenüber den Gonadotropinen) kommt es zum Hypergonadotropismus mit 10-100 fachem Anstieg der Gonadotropine. Dabei steigt das LH nicht ganz so stark an wie das FSH. (56)

Dies bedeutet, dass hohe LH- und FSH-Werte mit einer verminderten Ansprechbarkeit des Ovars auf die Gonadotropine und daher mit einer geringeren Ovarialfunktion beziehungsweise einer verminderten Fruchtbarkeit einhergehen.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigten, dass gute Werte bei der allgemeinen Lebensqualität, der Rollenfunktion, der kognitiven Funktion, des Sozialverhaltens und der Physis mit einem erniedrigten LH-Wert korrelieren.

Andererseits gehen niedrige Scores (d.h. schlechteres Wohlbefinden) in der Sexualfunktion und in der Zukunftsperspektive mit erhöhten LH-Werten einher, vor allem in der Zeit der stärksten Belastung, das heißt 6 Monate nach Beginn der Chemotherapie.

Studien mit anderen Nicht-Malignompatienten zeigten, dass es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen hohen LH-Werten und geringer kognitiver Funktion gibt, besonders bei neurodegenerativen Krankheiten, wie der Alzheimer-Krankheit. (57 und 58)

Die meisten LH-Rezeptoren im Gehirn sind im Hippocampus vorhanden, einer Region, die mit dem Erinnerungsvermögen und dem räumlichen Vorstellungsvermögen verbunden wird. Im Alter und auch bei der Alzheimer-Krankheit nimmt die Zahl der Neurone in dieser Region besonders stark ab und es kommt zu einer Verkleinerung des Gehirnvolumens. (59 und 60) Zu vermuten ist, dass ähnliche Effekte auch bei prämenopausalen Frauen wirken und somit die kognitive Funktion beeinträchtigen.

Castanho et al. (2014) wiederum fanden keine signifikanten Korrelationen der LH-Werte mit Lebensqualität, Stimmung und Kognition. Interessanterweise wurde ein negativer Zusammenhang zwischen Schlafqualität und LH-Werten festgestellt. (61)

In Zusammenschau, kann man feststellen, dass die gezeigte Korrelation der LH-Werte mit der kognitiven Funktion mit denen der meisten Literaturangaben übereinstimmen.

4.3.4 FSH

Zum Stellenwert des FSH für die Lebensqualität gibt es sowohl in unserer Studie, als auch in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse:

FSH scheint ähnliche Zusammenhänge mit der Kognition wie LH zu haben (61). Auch unsere Ergebnisse lassen darauf schließen, dass Physis, Rollenfunktion und Sozialverhalten negativ mit den FSH Werten korrelieren. Jedoch korrelierten Kognition und sexuelle Lust positiv in unserer Studie.

Dies deckt sich mit den Erkenntnissen von Rodrigues et al 2008, die herausfanden, dass hohe endogene FSH-Werte mit einer guten kognitiven Funktion einhergehen. (57)

Allerdings erscheint der hier gefundene Einfluss auf die sexuelle Lust nicht erklärbar. Eine Bestätigung hierfür findet sich bislang in der Literatur nicht.

4.3.5 Östradiol

Unsere Studie zeigte, dass die Lebensqualität und ihre Untergruppen am deutlichsten durch Östradiol beeinflusst werden und diese am häufigsten signifikant sind. Vor allem die allgemeine Lebensqualität, Rollenfunktion und Physis (die Bewältigung der alltäglichen Gewohnheiten) scheinen durch die Östradiolwerte beeinflusst zu werden. Je niedriger diese Werte sind, desto schlechter sind die allgemeine Lebensqualität, die Rollenfunktion und die körperlichen Symptome.

In der Literatur gibt es zahlreiche Veröffentlichungen zum Östrogen und seinen vielfältigen Beeinflussungen.

In einem Mausmodell scheint Östradiol eine antidepressive und angstlösende Funktion zu haben. (62) Dies erklären Lokuge S et al. (2011) mit einer Regulation des Östrogens auf Serotonin in mehreren Ebenen; Östrogen erhöht die Serotonin-Verfügbarkeit durch Veränderung der mRNA und des Proteinlevels von Serotoninmarkern durch Verminderung des Serotoninabbaus. Dadurch entstehen psychomodulatorische

Phänomene wie Gefühlsschwankungen bis hin zur Depression während Schwangerschaft, Stillzeit und Menopause. (63)

Des Weiteren haben Zeidan et al (2011) postuliert, dass Östradiol einen modulatorischen Effekt auf die Amygdalaaktivität bei Frauen hat (64). Die Amygdala ist Teil des limbischen Systems im Gehirn und ist maßgeblich an der Entstehung von Angst beteiligt. Sie spielt eine wesentliche Rolle bei der emotionalen Bewertung und der Wiedererkennung von Situationen. Forschungsergebnisse belegen, dass die Amygdala bei der Wahrnehmung jeglicher Form von Erregung, also affekt- oder lustbetonter Empfindungen, unabdingbar ist und vielleicht den Sexualtrieb beeinflusst. (65)

Gut erforscht wurde in den letzten Jahren auch der Zusammenhang zwischen kognitiven Fähigkeiten und Östradiol. Es fiel auf, dass Frauen die während der Menopause eine Hormonersatztherapie bekamen, geringere kognitive Verluste hatten, als Frauen, die erst im Klimakterium eine Hormonersatztherapie begannen. (66) Des Weiteren zeigte sich bei den Frauen, die früher mit einer Hormontherapie anfangen, ein deutlich geringeres Risiko, an Alzheimer-Demenz zu erkranken. Anscheinend bewirkt ein stärkerer Abfall an Östrogen, wie es während der Menopause der Fall ist, einen stärkeren Effekt auf die Neurone im Gehirn, als im Klimakterium. Die Mechanismen sind jedoch noch weitgehend ungeklärt.

Wolf und Kirschbaum (2002) fanden, dass gerade bei Frauen nur Östrogen und nicht auch Testosteron positiv auf das verbale Gedächtnis und die Frontallappen-assoziierten Aufgaben wirkt. (67)

Nappi et al. (2014) untersuchten den Effekt von oralen Kontrazeptiva mit Östradiol und Dienogest. Sie fanden, dass diese Kombination eine positive Beeinflussung sowohl auf die Lebensqualität, als auch auf die Arbeitsproduktivität und das Sexualleben zu haben scheint. (68)

Auch bei unserer Studie ergab sich eine positive Korrelation zwischen sexueller Lust und dem Östradiolspiegel.

Andere Studien mit Mammakarzinom-Patientinnen, die eine primäre endokrine antihormonelle Therapie erhielten, zeigten, dass gerade diese Patientinnen psychische und physische Probleme bekamen und diese häufig noch mehrere Jahre anhielten. Dies könnte ein Anhalt dafür sein, dass einerseits die Abwesenheit des Östrogens, andererseits aber auch die antihormonellen, beziehungsweise Menopause-ähnlichen Symptome die Lebensqualität stark beeinflusst. (69) Auch bei unserer Studie klagten die Patientinnen, die Tamoxifen erhielten häufig über unerwünschte Symptome, wie Hitzewallungen, Libidoverlust, Haarausfall, Kopfschmerzen und Gewichtszunahme. Zur genaueren Erforschung müssten Frauen, die eine antihormonelle Therapie bekommen mit einer Gruppe Frauen die nur Chemotherapie bekommen verglichen werden.

All diese Studien zeigen, dass Östrogen einen bedeutenden Einfluss auf kognitive Fähigkeiten, Depression und Ängste hat. Dies deckt sich mit den Ergebnissen unserer Studie.

4.3.6 Amenorrhoe

Das Wiedererlangen der Menstruation korrelierte mit vielen Lebensqualitätsuntergruppen positiv, vor allem zum vierten Messzeitpunkt. 39,6% der Patientinnen hatte ihre Regelblutung zum 4. Zeitpunkt wieder. Das heißt, dass eine verkürzte Amenorrhoe nach Chemotherapie mit einer guten Physis, Emotion, Rollenfunktion, hoher sexueller Lust und verbessertem Körpergefühl einhergeht. Der weibliche Zyklus unterliegt unter anderem der Steuerung von Hormonen wie Östradiol. Die Östradiolkonzentration liegt bei der Menstruation bei ungefähr < 50 pg/ml. Mit der Ovarialfollikelbildung erreicht sie ein Maximum von 200 pg/ml, sinkt kurzzeitig beim Eisprung und steigt in der Gelbkörperphase wieder an, um anschließend auf Normalniveau zu sinken, wenn keine Schwangerschaft vorliegt. (70) All diese Korrelationen der verkürzten Amenorrhoe hängen somit von den Östradiolwerten ab, die ähnliche Zusammenhänge in unserer Studie zeigten.

5 Zusammenfassung

51 Patientinnen innerhalb dieser Studie wurden von März 2010 bis Mai 2014 von uns untersucht und befragt. Unser Kollektiv umfasste Frauen im Alter von 28 bis 46 Jahren, alle waren prämenopausal und primär diagnostizierte Mammakarzinom-Patientinnen, die eine Chemotherapie erhielten.

Es zeigte sich ein deutlicher Abfall der Lebensqualität zum zweiten Messzeitpunkt. Die Lebensqualität besserte sich daraufhin bis über das Niveau des ersten Untersuchungszeitpunktes hinaus. Dies erklärt sich mit schlechteren Lebensqualitätswerten schon zu Beginn unserer Studie im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung, die Studienteilnehmerinnen zuvor von ihrer Brustkrebsdiagnose erfahren hatten.

Keine Korrelationen bestanden in der vorliegenden Studie zwischen Kinderwunsch, Parität und der Lebensqualität. Jedoch ist anzunehmen, dass bereits vorhandene Kinder eine Frau während einer Krebstherapie psychisch stabilisieren und somit zu einer verbesserten Lebensqualität führen könnten. Auch vorhandener Kinderwunsch könnte mit einer verbesserten Lebensqualität einhergehen. Man könnte annehmen, dass Frauen mit Kinderwunsch die Nebenwirkungen der Therapie besser kompensieren und durch Zukunftspläne wieder neue Hoffnung schöpfen. Dies sollte vor allem durch weitere Studien mit einem höheren Kollektiv und einem längerem Beobachtungszeitraum validiert werden.

Bei LH und Östradiol gab es die meisten Zusammenhänge in unserer Studie. Dabei ist zu erwähnen, dass LH vor allem an kognitiven Prozessen beteiligt zu sein scheint und Östradiol einen Einfluss auf Emotion, Physis, Rollenfunktion und auch kognitive Fähigkeiten hat. Dies wurde bereits in mehreren Arbeiten gezeigt und bestätigt sich somit auch hier.

Auch die AMH-Werte zeigten Zusammenhänge mit kognitiven Funktionen, Lebensqualität und ferner mit dem Sozialverhalten und dem Sexualleben. Dies bestätigte sich in der Literatur lediglich in Hinblick auf infertile Paare. Da AMH erst in den letzten Jahren als zusätzlicher prädiktiver Fruchtbarkeitsmarker etabliert worden ist, sind weitere Forschungsarbeiten abzuwarten, die den Zusammenhang zwischen AMH und Lebensqualität darstellen und helfen eine längerfristige Aussage treffen zu können.

Zum FSH gibt es sowohl in unserer Studie, als auch in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse, die nach unserer Meinung auch nicht eindeutig erklärbar sind.

Die antralen Follikel und die Amenorrhoe scheinen unseren Ergebnissen nach zu urteilen jeweils von den Hormonwerten AMH und Östradiol abhängig zu sein.

All diese Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass die reproduktionsmedizinischen Parameter einen Einfluss auf die Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen nach vorangegangener Polychemotherapie zu haben scheinen. Wie im Anfang schon erwähnt, wird immer mehr Wert auf die Erhaltung der Lebensqualität nach belastenden Therapien gelegt. Gerade in Hinblick darauf, dass insbesondere Brustkrebs bei jungen Frauen eine immer größer werdende Bedrohung wird und Frauen im gebärfähigen Alter sich mit einer langanhaltenden psychisch und physisch belastenden Therapie auseinandersetzen müssen, sollten Aspekte wie Kinderwunsch, Erhaltung der Fertilität und die dabei wichtige Lebensqualitätserhaltung (die auch einen Einfluss auf Fruchtbarkeit und Kinderwunsch hat) Gegenstand der individuellen Beratung vor Therapiebeginn sein, sowie im Fokus weiterer intensiver Untersuchungen stehen. Wenn notwendig sollten frühzeitig mögliche Maßnahmen zur Erhaltung der Fruchtbarkeit und damit eines Teils der Lebensqualität vor Beginn einer Chemotherapie ergriffen werden.

6. Literaturverzeichnis

1 Robert Koch Institut Krebsregister, Stand 25.03.2015

2 Liedtke C und Kiesel L (2012): Chemotherapy induced Amenorrhea-An Update. Geburtsh Frauenheilk 2012; 72: 809-818

3 [Antoniou A](#), [Pharoah PD](#), [Narod S](#), [Risch HA](#), [Eyfjord JE](#), [Hopper JL](#), [Loman N](#), [Olsson H](#), [Johannsson O](#), [Borg A](#), [Pasini B](#), [Radice P](#), [Manoukian S](#), [Eccles DM](#), [Tang N](#), [Olah E](#), [Anton-Culver H](#), [Warner E](#), [Lubinski J](#), [Gronwald J](#), [Gorski B](#), [Tulinius H](#), [Thorlacius S](#), [Eerola H](#), [Nevanlinna H](#), [Syrjäkoski K](#), [Kallioniemi OP](#), [Thompson D](#), [Evans C](#), [Peto J](#), [Laloo F](#), [Evans DG](#), [Easton DF](#) (2003): Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 2003; 72 (5): 1117-30

4 Chen S, Parmigiani G (2007): Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. J Clin Oncol 2007; 25 (11): 1329-33

5 [Meindl A](#), [Hellebrand H](#), [Wiek C](#), [Erven V](#), [Wappenschmidt B](#), [Niederacher D](#), [Freund M](#), [Lichtner P](#), [Hartmann L](#), [Schaal H](#), [Ramser J](#), [Honisch E](#), [Kubisch C](#), [Wichmann HE](#), [Kast K](#), [Deissler H](#), [Engel C](#), [Müller-Myhsok B](#), [Neveling K](#), [Kiechle M](#), [Mathew CG](#), [Schindler D](#), [Schmutzler RK](#), [Hanenberg H](#) (2010): Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. Nat Genet. 2010; 42(5): 410-4

6 [Ma H](#), [Bernstein L](#), [Pike MC](#), [Ursin G](#) (2006): Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. Breast Cancer Res. 2006;8(4):R43

7 Interdisziplinäre Stufe-3-Leitlinien für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. AWMF-Register-Nummer: 032 – 045OL, Stand Juli 2012 AWMF Online (Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften)

8 [von Minckwitz G](#), [Graf E](#), [Geberth M](#), [Eiermann W](#), [Jonat W](#), [Conrad B](#), [Brunnert K](#), [Gerber B](#), [Vescia S](#), [Wollert J](#), [Kaufmann M](#) (2006): CMF versus goserelin as adjuvant therapy for node-negative, hormone-receptor-positive breast cancer in premenopausal patients: A randomised trial (GABG trial IV-A-93). European Journal of Cancer 42; 2006; 1780 –1788

9 [Burststein HJ](#), [Griggs JJ](#), [Prestrud AA](#), [Temin S](#) (2010): [American society of clinical oncology clinical practice guideline update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer.](#) J Oncol Pract. ;2010 Sep; 6(5):243-6

10 [Robert NJ](#), [Saleh MN](#), [Paul D](#), [Generali D](#), [Gressot L](#), [Copur MS](#), [Brufsky AM](#), [Minton SE](#), [Giguere JK](#), [Smith JW 2nd](#), [Richards PD](#), [Gernhardt D](#), [Huang X](#), [Liau KF](#), [Kern KA](#), [Davis J](#) (2011): Sunitinib plus paclitaxel versus bevacizumab plus paclitaxel for first-line treatment of patients with advanced breast cancer: a phase III, randomized, open-label trial. Clin Breast Cancer.; 2011 Apr; 11(2):82-92

- 11 [Dann EJ](#), [Epelbaum R](#), [Avivi J](#), [Ben Shahr M](#), [Haim N](#), [Rowe JM](#), [Blumenfeld Z](#) (2005): Fertility and ovarian function are preserved in women treated with an intensified regimen of Mega-CHOP for non-Hodgkin lymphoma. [Hum Reprod.](#); 2005 Aug;20(8):2247-9
- 12 [Abusief ME](#), [Missmer SA](#), [Ginsburg ES](#), [Weeks JC](#), [Partridge AH](#) (2012): Relationship Between Reproductive History, Anthropometrics, Lifestyle Factors, and the Likelihood of Persistent Chemotherapy-Related Amenorrhea in Women with Premenopausal Breast Cancer. *Fertil Steril.* ; 2012 January ; 97(1): 154–159
- 13 [Gerber B](#), [von Minckwitz G](#), [Stehle H](#), [Reimer T](#), [Felberbaum R](#), [Maass N](#), [Fischer D](#), [Sommer HL](#), [Conrad B](#), [Ortmann O](#), [Fehm T](#), [Rezai M](#), [Mehta K](#), [Loibl S](#); [German Breast Group Investigators](#) (2011) : Effect of Luteinizing Hormone–Releasing Hormone Agonist on Ovarian Function After Modern Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy: The GBG 37 ZORO Study. [J Clin Oncol.](#); 2011 Jun 10; 29(17):2334-41
- 14 [Okanami Y](#), [Ito Y](#), [Watanabe C](#), [Iijima K](#), [Iwase T](#), [Tokudome N](#), [Takahashi S](#), [Hatake K](#) (2011): Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea in premenopausal patients with breast cancer following adjuvant anthracycline and taxane. *Breast cancer*; 2011; 18: 182-188
- 15 [Abusief ME](#), [Missmer SA](#), [Ginsburg ES](#), [Weeks JC](#), [Partridge AH](#) (2011): Relationship between reproductive history, anthropometrics, lifestyle factors, and the likelihood of persistent chemotherapy-related amenorrhea in women with premenopausal breast cancer. [Fertil Steril.](#); 2012 Jan; 97(1):154-9
- 16 [Petru E](#) (2010): Fertility preservation and infertility treatment in breast cancer patients. [Wien Med Wochenschr.](#) 2010 Nov; 160(19-20): 487-92
- 17 [Swain SM](#), [Land SR](#), [Ritter MW](#), [Costantino JP](#), [Cecchini RS](#), [Mamounas EP](#), [Wolmark N](#), [Ganz PA](#) (2009): Amenorrhea in premenopausal women on the doxorubicin and cyclophosphamid-followed-by-docetaxel arm of NSABP B-30 trial. *Breast Cancer Res Treat.*; 2009 Jan; 113(2): 315-20
- 18 [Tham YL](#), [Sexton K](#), [Weiss H](#), [Elledge R](#), [Friedman LC](#), [Kramer R](#) (2007): The rates of chemotherapy-induced amenorrhoe in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamid followed by a taxane. *Am J Clin Oncol.*; 2007 Apr; 30(2): 126-32
- 19 [Wolfgang Holzgreve](#), [Walter Jonat](#), [Karl-Theo M. Shneider](#), [Jürgen M. Weiss](#), [Klaus Diedrich](#) (2007): *Lehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*, Springer Verlag, Berlin
- 20 [Lie Fong S](#), [Lugtenburg PJ](#), [Schipper I](#), [Themmen AP](#), [de Jong FH](#), [Sonneveld P](#), [Laven JS](#) (2008): [Anti-müllerian hormone as a marker of ovarian function in women after chemotherapy and radiotherapy for haematological malignancies.](#) *Hum Reprod.*; 2008 Mar; 23(3): 674-8
- 21 [Decanter C](#), [Morschhauser F](#), [Pigny P](#), [Lefebvre C](#), [Gallo C](#), [Dewailly D](#) (2009): Anti-Müllerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results. [Reprod Biomed Online.](#); 2010 Feb; 20(2):280-5
- 22 [Brougham MF](#), [Crofton PM](#), [Johnson EJ](#), [Evans N](#), [Anderson RA](#), [Wallace WH](#) (2012): Anti-Müllerian hormone is a marker of gonadotoxicity in pre- and postpubertal girls treated for cancer: a prospective study. [J Clin Endocrinol Metab.](#); 2012 Jun; 97(6): 2059-67

- 23** [Anders C](#), [Marcom PK](#), [Peterson B](#), [Gu L](#), [Unruhe S](#), [Welch R](#), [Lyons P](#), [Behera M](#), [Copland S](#), [Kimmick G](#), [Shaw H](#), [Snyder S](#), [Antenos M](#), [Woodruff T](#), [Blackwell K](#) (2008): A pilot study of predictive markers of chemotherapy-related amenorrhea among premenopausal women with early stage breast cancer. [Cancer Invest.](#); 2008 Apr-May; 26(3): 286-95
- 24** [Anderson RA](#), [Rosendahl M](#), [Kelsey TW](#), [Cameron DA](#) (2013): Pretreatment anti-Müllerian hormone predicts for loss of ovarian function after chemotherapy for early breast cancer. [Eur J Cancer.](#); 2013 Nov; 49(16): 3404-11
- 25** [Hansen KR](#), [Hodnett GM](#), [Knowlton N](#), [Craig LB](#) (2011): Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. [Fertil Steril.](#); 2011 Jan; 95(1): 170-5
- 26** [Durlinger AL](#), [Kramer P](#), [Karels B](#), [de Jong FH](#), [Uilenbroek JT](#), [Grootegoed JA](#), [Themmen AP](#) (1999): Control of primordial follicle recruitment by anti-Müllerian hormone in the mouse ovary. [Endocrinology.](#); 1999 Dec; 140(12): 5789-96
- 27** [Durlinger AL](#), [Gruijters MJ](#), [Kramer P](#), [Karels B](#), [Kumar TR](#), [Matzuk MM](#), [Rose UM](#), [de Jong FH](#), [Uilenbroek JT](#), [Grootegoed JA](#), [Themmen AP](#) (2001): Anti-Müllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. [Endocrinology.](#); 2001 Nov; 142(11): 4891-9
- 28** [La Marca A](#), [Sighinolfi G](#), [Giulini S](#), [Traglia M](#), [Argento C](#), [Sala C](#), [Masciullo C](#), [Volpe A](#), [Toniolo D](#) (2010): Normal serum concentrations of anti-Müllerian hormone in women with regular menstrual cycles. [Reprod Biomed Online.](#); 2010 Oct; 21(4): 463-9
- 29** [Streuli J](#), [Fraisie T](#), [Pillet C](#), [Ibecheole V](#), [Bischof P](#), [de Ziegler D](#) (2008): Serum antimüllerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids. [Fertil Steril.](#); 2008 Aug; 90(2): 395-400
- 30** [La Marca A](#), [Volpe A](#) (2006): AntiMüllerian serum levels during pregnancy. [Clin Endocrinol \(Oxf\).](#); 2006 Jun; 64(6): 715-6
- 31** [Freeman EW](#), [Gracia CR](#), [Sammel MD](#), [Lin H](#), [Lim LC](#), [Strauss JF 3rd](#) (2007): Association of anti-mullerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women. [Fertil Steril.](#); 2007 Jan; 87(1): 101-6
- 32** [van Rooij IA](#), [Broekmans FJ](#), [Scheffer GJ](#), [Looman CW](#), [Habbema JD](#), [de Jong FH](#), [Fauser BJ](#), [Themmen AP](#), [te Velde ER](#) (2005): Serum antimullerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. [Fertil Steril.](#); 2005 Apr; 83(4): 979-87
- 33** [Küchler T](#), [Flechtner H](#), [Herschbach P](#) (2000): Zum Stand der Lebensqualitätsmessung in der Onkologie. [Forum DKG](#) 2000; 5: 34-9
- 34** [Loprinzi CL](#), [Wolf SL](#), [Barton DL](#), [Laack NN](#) (2008): Symptom management in premenopausal patients with breast cancer. [Lancet Oncol.](#); 2008 Oct; 9(10): 993-1001
- 35** [Tschudin S](#), [Bitzer J](#) (2009): Psychological aspects of fertility preservation in men and women affected by cancer and other life-threatening diseases. [Hum Reprod Update.](#); 2009 Sep-Oct; 15(5): 587-97
- 36** [Schover LR](#) (2009): Patient attitudes toward fertility preservation. [Pediatr Blood Cancer.](#); 2009 Aug; 53(2): 281-4

- 37** [Partridge AH](#), [Gelber S](#), [Peppercorn J](#), [Sampson E](#), [Knudsen K](#), [Laufer M](#), [Rosenberg R](#), [Przypyszny M](#), [Rein A](#), [Winer EP](#) (2004): Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. [J Clin Oncol.](#); 2004 Oct 15; 22(20): 4174-83
- 38** [Letourneau JM](#), [Ebbel EE](#), [Katz PP](#), [Katz A](#), [Ai WZ](#), [Chien AJ](#), [Melisko ME](#), [Cedars MI](#), [Rosen MP](#) (2012): Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. [Cancer.](#); 2012 Mar 15; 118(6): 1710-7
- 39** [Aaronson NK](#), [Ahmedzai S](#), [Bergman B](#), [Bullinger M](#), [Cull A](#), [Duez NJ](#), [Filiberti A](#), [Flechtner H](#), [Fleishman SB](#), [de Haes JC](#) et al. (1993): The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. Journal of the National Cancer Institute 1993; 85: 365-376
- 40** [Claudia Benthien](#), Anne Fleig, [Ingrid Kasten](#) (Hrsg.): Emotionalität. Zur Geschichte der Gefühle. Böhlau, Köln 2000, [ISBN 3-412-08899-4](#)
- 41** K. Lewin: A Dynamic Theory of Personality: Selected Papers. McGraw-Hill, New York / London 1935, [Kap. III, S. 79](#). Vgl. H. Maus, F. Fürstenberg (Hrsg.): Texte aus der experimentellen Sozialpsychologie. Luchterhand, Neuwied 1969
- 42** [Arora NK](#), [Gustafson DH](#), [Hawkins RP](#), [McTavish E](#), [Cella DF](#), [Pingree S](#), [Mendenhall JH](#), [Mahvi DM](#) (2001): Impact of Surgery and Chemotherapy on the Quality of Life of Younger Women with Breast Carcinoma. [Cancer](#); 2001; 92: 1288-98
- 43** [Ganz PA](#), [Desmond KA](#), [Leedham B](#), [Rowland JH](#), [Meyerowitz BE](#), [Belin TR](#) (2002): Quality of Life in Long-Term, Disease-Free Survivors of Breast Cancer: a Follow-up Study. [J Natl Cancer Inst](#); 2002; 94(1): 39-49
- 44** [Janni W](#), [Rjosk D](#), [Dimpfl TH](#), [Haertl K](#), [Strobl B](#), [Hepp F](#), [Hanke A](#), [Bergauer F](#), [Sommer H](#) (2001): Quality of life influenced by primary surgical treatment for stage I-III breast cancer-long-term follow-up of a matched-pair analysis. [Ann Surg Oncol](#); 2001; 8(6): 542-8
- 45** [Decat Bergerot C](#), [Cavalcanti Ferreira de Araujo TC](#) (2014): Assessment of distress and quality of life of cancer patients over the course of chemotherapy. [Invest Educ Enferm.](#); 2014 Jul; 32(2): 216-24
- 46** Montazeri A (2008): Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. [J Exp Clin Cancer Res.](#); 2008 Aug 29; 27: 32
- 47** [Ganz PA](#), [Coscarelli A](#), [Fred C](#), [Kahn B](#), [Polinsky ML](#), [Petersen L](#) (1996): Breast cancer survivors: psychosocial concerns and quality of life. [Breast Cancer Res Treat.](#); 1996; 38(2): 183-99
- 48** [Janni W](#), [Rjosk D](#), [Dimpfl TH](#), [Haertl K](#), [Strobl B](#), [Hepp F](#), [Hanke A](#), [Bergauer F](#), [Sommer H](#) (2001): Quality of life influenced by primary surgical treatment for stage I-III breast cancer-long-term follow-up of a matched-pair analysis. [Ann Surg Oncol](#); 2001; 8(6): 542-8
- 49** [Koch L](#), [Jansen L](#), [Herrmann A](#), [Stegmaier C](#), [Holleczek B](#), [Singer S](#), [Brenner H](#), [Arndt V](#) (2013): Quality of life in long-term breast cancer survivors - a 10-year longitudinal population-based study. [Acta Oncol.](#); 2013 Aug; 52(6): 1119-28

- 50 [Calaminus G](#), [Dörffel W](#), [Baust K](#), [Teske C](#), [Riepenhausen M](#), [Brämswig J](#), [Flechtner HH](#), [Singer S](#), [Hinz A](#), [Schellong G](#) (2014): Quality of life in long-term survivors following treatment for Hodgkin's disease during childhood and adolescence in the German multicentre studies between 1978 and 2002. [Support Care Cancer.](#); 2014 Jun; 22(6): 1519-29
- 51 [Gadducci A](#), [Cosio S](#), [Genazzani AR](#) (2007): Ovarian function and childbearing issues in breast cancer survivors. *Gynecological Endocrinology*; 2007; 23(11): 625–631
- 52 [Hansen KR](#), [Hodnett GM](#), [Knowlton N](#), [Craig LB](#) (2011): Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. [Fertil Steril.](#); 2011 Jan; 95(1): 170-5
- 53 [Mousavi SA](#), [Masoumi SZ](#), [Keramat A](#), [Pooralajal J](#), [Shobeiri F](#) (2013): Assessment of questionnaires measuring quality of life in infertile couples: a systematic review. [J Reprod Infertil.](#); 2013 Jul; 14(3): 110-9
- 54 [Hassanin IM](#), [Abd-El-Raheem T](#), [Shahin AY](#) (2010): Primary infertility and health-related quality of life in Upper Egypt. *Int J Gynaecol Obstet.*; 2010; 110(2): 118-21
- 55 [Kondapalli LA](#), [Dillon KE](#), [Sammel MD](#), [Ray A](#), [Prewitt M](#), [Ginsberg JP](#), [Gracia CR](#) (2014): Quality of life in female cancer survivors: is it related to ovarian reserve?. [Qual Life Res.](#); 2014 Mar; 23(2): 585-92
- 56 Kay Goerke, Axel Valet (2006): *Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*, Elsevier
- 57 [Rodrigues MA](#), [Verdile G](#), [Foster JK](#), [Hogervorst E](#), [Joesbury K](#), [Dhaliwal S](#), [Corder EH](#), [Laws SM](#), [Hone E](#), [Prince R](#), [Devine A](#), [Mehta P](#), [Beilby J](#), [Atwood CS](#), [Martins RN](#) (2008): Gonadotropins and cognition in older women. *Journal of Alzheimer's disease*; 2008; 13: 267–274
- 58 [Webber KM](#), [Perry G](#), [Smith MA](#), [Casadesus G](#) (2007): The contribution of luteinizing hormone to Alzheimer disease pathogenesis. *Journal of Clinical Medicine Research*; 2007; 5: 177–183
- 59 [Lei ZM](#), [Rao CV](#), [Kornyei JL](#), [Licht P](#), [Hiatt ES](#) (1993): Novel expression of human chorionic gonadotropin/luteinizing hormone receptor gene in brain. *Endocrinology*; 1993; 132: 2262–2270
60. Prull MW, Gabrieli JD, & Bunge SA (2000): Age-related changes in memory: A cognitive neuroscience perspective. In F. I. M. Craik, & T. A. Salthouse (Eds.), *The handbook of aging and cognition* (pp. 91–153). New York: Psychological Press.
- 61 [Castanho TC](#), [Moreira PS](#), [Portugal-Nunes C](#), [Novais A](#), [Costa PS](#), [Palha JA](#), [Sousa N](#), [Santos NC](#) (2014): The role of sex and sex-related hormones in cognition, mood and well-being in older men and women. [Biol Psychol.](#); 2014 Dec; 103:158-66
- 62 [Yang F](#), [Tao J](#), [Xu L](#), [Zhao N](#), [Chen J](#), [Chen W](#), [Zhu Y](#), [Qiu J](#) (2014): Estradiol decreases rat depressive behavior by estrogen receptor beta but not alpha: No correlation with plasma corticosterone. *Neuroreport*; 2014; 25: 100–104
- 63 [Lokuge S](#), [Frey BN](#), [Foster JA](#), [Soares CN](#), [Steiner M](#) (2011): Depression in women: Windows of vulnerability and new insights into the link between between estrogen and serotonin. *Clin Psychiatry*; 2011 Nov; 72(11): e1563-9

- 64** [Zeidan MA](#), [Igoe SA](#), [Linnman C](#), [Vitalo A](#), [Levine JB](#), [Klibanski A](#), [Goldstein JM](#), [Milad MR](#) (2011): Estradiol modulates medial prefrontal cortex and amygdala activity during fear extinction in women and female rats. *Biological Psychiatry*; 2011; 70: 920–927
- 65** Adolfs R (2004): Emotional vision. *Nature Neuroscience*; 2004; 7: 1167 - 1168
- 66** Sherwinn BB (2005): Surgical menopause, estrogen, and cognitive function in women: what do the findings tell us? [Ann N Y Acad Sci.](#); 2005 Jun; 1052: 3-10
- 67** Wolf OT und Kirschbaum C (2002): Endogenous estradiol and testosterone levels are associated with cognitive performance in older women and men. [Horm Behav.](#); 2002 May; 41(3): 259-66
- 68** [Nappi RE](#), [Serrani M](#), [Jensen JT](#) (2014): Noncontraceptive benefits of the estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive: a review of the literature. [J](#); 2014 Aug 2; 6: 711-8
- 69** [van Londen GJ](#), [Beckjord EB](#), [Dew MA](#), [Cooper KL](#), [Davidson NE](#), [Bovbjerg DH](#), [Donovan HS](#), [Thurston RC](#), [Morse JQ](#), [Nutt S](#), [Rechis R](#) (2014): Associations between adjuvant endocrine therapy and onset of physical and emotional concerns among breast cancer survivors. [Support Care Cancer](#); 2014 Apr; 22(4): 937-45
- 70** Joachim Rassow, Karin Hauser, Roland Netzker und Rainer Deutzmann (2006): *Duale Reihe Biochemie*, Thieme Verlag

7 Anhang

7.1 Ergebnistabellen

Zu 3.4.1 Zusammenhang Kinderwunsch und Lebensqualität

	1. Visit	2. Visit	3. Visit	4. Visit
Allgemeine LQ	0,904	0,332	0,249	0,196
Physis	0,772	0,591	0,836	0,519
Rollenfunktion	0,118	0,732	0,337	0,068
Emotion	0,184	0,564	0,138	0,786
Kognition	0,153	0,139	0,088	0,976
Sozialverhalten	0,426	0,734	0,575	0,951
Körpergefühl	0,050	0,700	0,308	0,250
Sexualfunktion	0,112	0,042	0,325	0,517
Sexuelle Lust	0,425	1,000	0,201	0,599
Zukunftsperspektive	0,275	0,200	0,267	0,473

Tabelle 19 (2 seitige p-Werte): Korrelationen zwischen Kinderwunsch und den einzelnen Lebensqualitätsfunktionen

Zu 3.4.2 Zusammenhang Wiedereinsetzen der Regel und Lebensqualität

	1. Visit	2. Visit	3. Visit	4. Visit
Allgemeine LQ	0,390	0,387	0,192	0,497
Physis	0,549	0,540	0,870	0,276
Rollenfunktion	0,615	0,227	0,941	0,395
Emotion	0,223	0,982	0,605	0,828
Kognition	0,324	0,098	0,617	0,971
Sozialverhalten	0,689	0,015	0,223	0,795
Körpergefühl	0,031	0,921	0,782	0,787
Sexualfunktion	0,584	0,552	0,737	0,065
Sexuelle Lust	0,133	0,761	0,219	0,309
Zukunftsperspektive	0,170	0,696	0,687	0,485

Tabelle 20 (2 seitige p-Werte): Korrelationen zwischen dem Wiedereinsetzen der Regelblutung und den einzelnen Lebensqualitätsfunktionen

Zu 3.4.3 Zusammenhang Anzahl bereits geborener Kinder und Lebensqualität

	<i>1. Visit</i>	<i>2. Visit</i>	<i>3. Visit</i>	<i>4. Visit</i>
Allgemeine LQ	0,941	0,982	0,425	0,941
Physis	0,970	1,000	0,584	0,768
Rollenfunktion	0,293	0,867	0,232	0,767
Emotion	0,422	0,297	0,877	0,651
Kognition	0,939	0,884	0,176	0,387
Sozialverhalten	0,726	0,850	0,981	0,643
Körpergefühl	0,609	0,173	0,952	0,954
Sexualfunktion	0,845	0,098	0,587	0,753
Sexuelle Lust	0,070	0,698	0,324	0,674
Zukunftsperspektive	0,738	0,264	0,203	0,448

Tabelle 21 (2 seitige p- Werte): Korrelationen zwischen der Anzahl bereits geborener Kinder und den einzelnen Lebensqualitätsfunktionen

Zu 3.4.4 Zusammenhang Antrale Follikel und Lebensqualität

	<i>Visit 1</i>	<i>Visit 2</i>	<i>Visit 3</i>	<i>Visit 4</i>
Allgemeine LQ	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Physis	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Rollenfunktion	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Emotion	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Kognitive Funktion	< 0,2	-0,244 (<i>p</i> = 0,106)	< 0,2	< 0,2
Sozialverhalten	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Körpergefühl	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Sexualfunktion	0,203 (<i>p</i> = 0,19)	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Sexuelle Lust	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Zukunftsperspektive	< 0,2	- 0,278 (<i>p</i> = 0,065)	< 0,2	< 0,2

Tabelle 22 (Spearman Rho Werte): Zusammenhänge Antrale Follikel und Lebensqualitätsfunktionen zu den einzelnen Visits

Zu 3.4.5 Zusammenhang AMH und Lebensqualität

Lebensqualität	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4
Allgemeine LQ	< 0,2	< 0,2	< 0,2	0,249 (p = 0,156)
Physis	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Rollenfunktion	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Emotion	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Kognitive Funktion	< 0,2	< 0,2	< 0,2	0,325 (p = 0,061)
Sozialverhalten	< 0,2	< 0,2	< 0,2	0,220 (p = 0,221)
Körpergefühl	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Sexualfunktion	< 0,2	< 0,2	< 0,2	0,354 (p = 0,043)
Sexuelle Lust	- 0,369 (p = 0,076)	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Zukunftsperspektive	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2

Tabelle 23 (Spearman Rho Werte): Zusammenhänge AMH-Werte und Lebensqualitätsfunktionen zu den einzelnen Visits

Zu 3.4.6 Zusammenhang LH und Lebensqualität

Lebensqualität	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4
Allgemeine LQ	< 0,2	- 0,218 (p = 0,140)	< 0,2	- 0,240 (p = 0,171)
Physis	< 0,2	< 0,2	< 0,2	- 0,264 (p = 0,132)
Rollenfunktion	< 0,2	< 0,2	< 0,2	- 0,391 (p = 0,022)
Emotion	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Kognitive Funktion	< 0,2	< 0,2	- 0,213 (p = 0,161)	- 0,211 (p = 0,231)
Sozialverhalten	< 0,2	< 0,2	< 0,2	- 0,295 (p = 0,090)
Körpergefühl	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Sexualfunktion	< 0,2	- 0,261 (p = 0,077)	< 0,2	< 0,2
Sexuelle Lust	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Zukunftsperspektive	< 0,2	- 0,216 (p = 0,145)	< 0,2	< 0,2

Tabelle 24 (Spearman Rho Werte): Zusammenhänge LH-Werte und Lebensqualitätsfunktionen zu den einzelnen Visits

Zu 3.4.7 Zusammenhang FSH und Lebensqualität

Lebensqualität	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4
Allgemeine LQ	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Physis	- 0,378 (p = 0,011)	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Rollenfunktion	< 0,2	< 0,2	< 0,2	-0,303 (p =0,081)
Emotion	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Kognitive Funktion	< 0,2	0,257 (p =0,081)	< 0,2	-0,199 (p =0,259)
Sozialverhalten	< 0,2	< 0,2	< 0,2	-0,215 (p =0,223)
Körpergefühl	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Sexualfunktion	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Sexuelle Lust	< 0,2	< 0,2	< 0,2	0,199 (p =0,444)
Zukunftsperspektive	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2

Tabelle 25 (Spearman Rho Werte): Zusammenhänge FSH-Werte und Lebensqualitätsfunktionen zu den einzelnen Visits

Zu 3.4.8 Zusammenhang Östradiol und Lebensqualität

Lebensqualität	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4
Allgemeine LQ	-0,208 (<i>p</i> =0,176)	0,362 (<i>p</i> =0,012)	< 0,2	< 0,2
Physis	0,416 (<i>p</i> = 0,005)	0,429 (<i>p</i> =0,003)	< 0,2	< 0,2
Rollenfunktion	< 0,2	0,443 (<i>p</i> =0,002)	< 0,2	< 0,2
Emotion	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Kognitive Funktion	< 0,2	< 0,2	< 0,2	0,310 (<i>p</i> =0,074)
Sozialverhalten	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Körpergefühl	0,236 (<i>p</i> =0,128)	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Sexualfunktion	< 0,2	0,215 (<i>p</i> = 0,147)	< 0,2	< 0,2
Sexuelle Lust	< 0,2	< 0,2	< 0,2	-0,335 (<i>p</i> =0,189)
Zukunftsperspektive	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2

Tabelle 26 (Spearman Rho Werte): Zusammenhang Östradiol-Werte und Lebensqualitätsfunktionen zu den einzelnen Visits

Zu 3.4.9 Zusammenhang Amenorrhöedauer und Lebensqualität

Lebensqualität	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4
Allgemeine LQ	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Physis	< 0,2	< 0,2	< 0,2	0,215 (p = 0,223)
Rollenfunktion	< 0,2	< 0,2	< 0,2	0,224 (p = 0,204)
Emotion	< 0,2	< 0,2	< 0,2	0,219 (p = 0,214)
Kognitive Funktion	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Sozialverhalten	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Körpergefühl	0,405 (p = 0,009)	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Sexualfunktion	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Sexuelle Lust	< 0,2	< 0,2	< 0,2	0,340 (p = 0,181)
Zukunftsperspektive	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2

Tabelle 27 (Spearman Rho Werte): Zusammenhänge Amenorrhöedauer und Lebensqualitätsfunktionen zu den einzelnen Visits



EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4
17. Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4
18. Waren Sie müde?	1	2	3	4
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4
20. Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitunglesen oder das Fernsehen?	1	2	3	4
21. Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4
23. Waren Sie reizbar?	1	2	3	4
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	1	2	3	4
26. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr <u>Familienleben</u> beeinträchtigt?	1	2	3	4
27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen <u>mit anderen Menschen</u> beeinträchtigt?	1	2	3	4
28. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	1	2	3	4

1	2	3	4	5	6	7
sehr schlecht						ausgezeichnet

1	2	3	4	5	6	7
sehr schlecht			ausgezeichnet			



EORTC OLO - BR23

Patienten berichten manchmal die nachfolgend beschriebenen Symptome oder Probleme. Bitte beschreiben Sie, wie stark Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche empfunden haben.

Während der letzten Woche:

	Überhaupt nicht	Wenig	Mässig	Sehr
31. Hatten Sie einen trockenen Mund?	1	2	3	4
32. War Ihr Geschmacksempfinden beim Essen oder Trinken verändert?	1	2	3	4
33. Schmerzten Ihre Augen, waren diese gereizt oder trännten sie?	1	2	3	4
34. Haben Sie Haarausfall?	1	2	3	4
35. Nur bei Haarausfall ausfüllen: Hat Sie der Haarausfall belastet?	1	2	3	4
36. Fühlten Sie sich krank oder unwohl?	1	2	3	4
37. Hatten Sie Hitzewallungen?	1	2	3	4
38. Hatten Sie Kopfschmerzen?	1	2	3	4
39. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung körperlich weniger anziehend?	1	2	3	4
40. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung weniger weiblich?	1	2	3	4
41. Fanden Sie es schwierig, sich nackt anzusehen?	1	2	3	4
42. Waren Sie mit Ihrem Körper unzufrieden?	1	2	3	4
43. Waren Sie wegen Ihres zukünftigen Gesundheitszustandes besorgt?	1	2	3	4

Während der letzten vier Wochen:

	Überhaupt nicht	Wenig	Mässig	Sehr
44. Wie sehr waren Sie an Sex interessiert?	1	2	3	4
45. Wie sehr waren Sie sexuell aktiv? (mit oder ohne Geschlechtsverkehr)?	1	2	3	4
46. Nur ausfüllen, wenn Sie sexuell aktiv waren: Wie weit hatten Sie Freude an Sex?	1	2	3	4

Bitte wenden

Während der letzten Woche:

	Überhaupt nicht	Wenig	Mässig	Sehr
47. Hatten Sie Schmerzen in Arm oder Schulter?	1	2	3	4
48. War Ihr Arm oder Ihre Hand geschwollen?	1	2	3	4
49. War das Heben oder Seitwärtsbewegen des Arms erschwert?	1	2	3	4
50. Hatten Sie im Bereich der betroffenen Brust Schmerzen?	1	2	3	4
51. War der Bereich Ihrer betroffenen Brust angeschwollen?	1	2	3	4
52. War der Bereich der betroffenen Brust überempfindlich?	1	2	3	4
53. Hatten Sie Hautprobleme im Bereich der betroffenen Brust (z.B. juckende, trockene oder schuppige Haut)?	1	2	3	4



UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein



Campus Kiel

Hausanschrift: Arnold-Heller-Str.3, Haus 24

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. W. Jonat

Telefon (Pforte): 0431 / 597-2100/01

Durchwahl: 0431 / 597-

Fax: 0431 / 597-1247

E-Mail: jonat@email.uni-kiel.de

Sehr geehrte Patientin!

Sie nehmen an der Studie zur „Überprüfung der Ovarialfunktion bei prämenopausalen, chemotherapeutisch behandelten Patientinnen mit Mammakarzinom“ teil.

Wir möchten Sie in diesem Zusammenhang bitten, uns einige Fragen zu beantworten.

Wie alt sind Sie?

Welchen Schulabschluss haben Sie absolviert?

Welchen Beruf üben Sie aus?

Wie ist Ihr Familienstand?

(verheiratet, ledig, geschieden, verwitwet, in fester Partnerschaft)

Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein, wenn welche?

Haben Sie Vorerkrankungen?

Sind schon mal operiert worden, wenn ja, was ist operiert worden? (Insbesondere im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung)

Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein
Anstalt des
öffentlichen Rechts

Vorstandsmitglieder:
Prof. Dr. Bernd Kremer,
Dipl.-Kfm. Günter Zwilling,
Dipl.-Kff. (FH) Barbara Schulte

Bankverbindungen:
Fördesparkasse Kiel, Kto.-Nr. 100206, BLZ
21050170
Dresdner Bank Lübeck
Kto.-Nr. 300041200, BLZ 23080040
Steuer-Nr.: 19 293-88291



Spendenkonto: Krebsforschung an der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe – Deutsche Bank, Kto.-Nr. 8720815 (BLZ 230 70710) unter Angabe des Verwendungszweckes „F 370485“



Rauchen Sie? Wenn ja, wie viele Zigaretten am Tag?

Trinken Sie regelmäßig Alkohol? Wenn ja was und wie häufig?

Haben Sie Kinder geboren?

Hatten Sie Fehlgeburten oder einen Schwangerschaftsabbruch?

Haben Sie Kinderwunsch (aktuell oder später)?

Hatten Sie bisher unerfüllten Kinderwunsch? Wenn ja, haben Sie sich diesbezüglich zuvor in ärztliche Beratung/ Behandlung begeben?

Wie haben Sie bisher verhütet und wie lange?

Mit wie viel Jahren hatten Sie Ihre erste Periode?

Wie viele Tage dauert Ihr Zyklus und wie lange dauert Ihre Blutung?

Wann war der erste Tag der letzten Regelblutung?

Vielen Dank für Ihre Bemühungen!

7.4 Abkürzungsverzeichnis

AMH – Anti-Müller Hormon

Asymp. Sig. – Asymptotische Signifikanz

BMI – Body-Mass-Index

BRCA – Breast Cancer gene

CMF – Cyclophosphamid

DES - Diethylstilbestrol

d.h. – das heißt

EORTC - European Organisation of Research und Treatment for Cancer

et al. – und andere

F – 5-Fluoruracil

FEC – Epirubicin, Docetaxel

FP – Finanzielle Probleme

FSH – Follikelstimulierendes Hormon

GnRH – Gonadotropin Releasing Hormon

HER2 neu Rezeptor – Human epidermal growth factor receptor

LH – Lutenisierendes Hormon

M – Methotrexat

mRNA – messenger-Ribonukleinsäure

N – Anzahl Individuen

QLQ BR 23 – Quality Of Life Questionnaire, Breast Cancer Module, 23 items

QLQ C 30 – Quality Of Life Questionnaire, Core, 30 items

Rf – Rollenfunktion

SV - Sozialverhalten

T – Untersuchungszeitpunkt

TGF – Transforming growth factor

TNM – Klassifikation zur Einteilung maligner Tumore, T= Tumor, N= Nodes (Lymphknoten), M = Metastasen

U – Mann-Whitney U Test

WHO – World Health Organisation

7.5 Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie das Werk einer einzelnen Person, deshalb ist es an dieser Stelle Zeit mich bei allen Menschen zu bedanken, die mir die Erstellung meiner Dissertation ermöglicht haben.

Zunächst möchte ich mich daher bei Prof. Jonat und Prof. Maass bedanken, dass ich meine Doktorarbeit an Ihrer Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe an der Universitätsklinik Kiel anfertigen konnte.

Ein großer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Mundhenke, insbesondere für die Bereitstellung des Themas, dem Fachwissen, mit dem er mir stets zur Seite stand und der vielen freien Zeit, die er für mich opferte.

Ein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Dr. Antonia Wenners, die von Anbeginn während der Datenerhebung als auch beim späteren Niederschreiben mit praktischen und theoretischen Ratschlägen stets zur Seite stand. Vielen Dank liebe Antonia für die hervorragende Betreuung, Du hast mir beständig Motivation und Spaß am wissenschaftlichen Arbeiten vermittelt!

Des Weiteren möchte ich allen Mitarbeitern/Mitarbeiterinnen der Chemotherapiestation meinen Dank aussprechen, ohne die freundliche Mitarbeit wäre eine gute Rekrutierung der Probandinnen nie möglich gewesen.

Allen Studienteilnehmern bin ich zu großem Dank verpflichtet, ohne die es nie möglich gewesen wäre, diese Studie überhaupt durchzuführen. Jede einzelne stand gerne zur Verfügung und hat dazu beigetragen, dass wir eine Menge an Daten zusammentragen konnten.

Insbesondere möchte ich auf diesem offiziellen Weg meinen Eltern, denen diese Doktorarbeit gewidmet ist, danken. Sie haben mir diese Universitätsausbildung ermöglicht, mir jederzeit und in jeder Hinsicht zur Seite gestanden und mich nicht zuletzt fortlaufend ermuntert, diese Doktorarbeit fertig zu stellen.

Meinem Großvater Prof. Dr. Armin Meisel danke ich für das ständige Interesse an meiner Arbeit und nicht zuletzt für die orthographische Korrektur dieser Arbeit.

Auch geht mein Dank an meinen zukünftigen Mann, der mir stets Rückhalt und Bestärkung gegeben hat, als ich an mir gezweifelt habe.

7.6 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Juliane Lindenau geb. Koß
Geburtsdatum/-ort: 16.01.1986 in Potsdam
Staatsangehörigkeit: Deutsch



Schulbildung

09/1992 – 08/1998 Grundschule Heinrich Zille Stahnsdorf
08/1998 – 06/2006 Leibnizgymnasium Potsdam, Abitur am 24.06.2006
08/2002 – 06/2003 John Abbott College, St-Anne-de-Bellevue, Kanada

Hochschulstudium

10/06 – 09/2008 Humanmedizin, Universität Leipzig
09/2008 1. Staatsexamen (Note: 3,5)
04/09 – 02/12 Humanmedizin, Christian-Albrechts- Universität Kiel
02/12 – 01/13 Praktisches Jahr
05/2013 2. Staatsexamen (Note: 2,5)

Famulaturen

08/09 Klinikum Ernst von Bergmann Potsdam, Klinik für Infektiologie
(Chefarzt Prof. Dr. Weinke)
09/09 Praxis für Dermatologie, Venerologie & Allergologie
Dr. med. Kathrein Wichmann, Leipzig
08/10 KCMC Regional Dermatology Training Centre Moshi, Tansania
(Vice Principal Prof. H. Grossmann)
03/11 Praxis für Allgemeinmedizin Dipl.-Med. Katrin Koß, Potsdam

08,09/11 Landeskrankenhaus Salzburg, Universitätsklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe Salzburg, Österreich (Chefarzt Prof. Dr. Horst Steiner)

Praktisches Jahr

02/12 – 06/12 Kantonspital St. Gallen, Schweiz; Klinik für Dermatologie/Allergologie
(Chefarzt: Dr. Mark David Anliker)

06/12 – 08/12 Parkkrankenhaus Leipzig,
Klinik für Allgemeine und Viszeralchirurgie (Chefarzt Prof. Dr. Steffen Leinung)
Klinik für Gefäßchirurgie (Chefarzt Prof. Dr. Dr. med. habil. Bernd-Michael Harnoss)

08/12 – 10/12 Princess Margaret Hospital Nassau, Bahamas
Plastic Surgery Department (Chefarzt Dr. Garikaparthi Srikanth),
General Surgery Department (Chefarzt Dr. Charles Johnson)

10/12 – 01/13 Klinikum Chemnitz, Kliniken für Innere Medizin
Kardiologie/Angiologie (Chefarzt Prof. Dr. med. habil. Johannes Schweizer),
Hämatologie/Onkologie (Chefarzt PD Dr. med. habil. Mathias Hänel),
Gastroenterologie/Hepatologie (Chefarzt Prof. Dr. med. habil. Ulrich Stölzel)

Ärztliche Tätigkeit

September 2013 – Juli 2015 Assistenzärztin für Dermatologie und Venerologie in der Praxis
Dr. Janina Hasert (Prenzlauer Allee, Berlin)

August 2015 – Dezember 2015 Assistenzärztin für Dermatologie und Venerologie in der Praxis
Dr. Welker (Schönhauser Allee, Berlin)

Januar 2016 – Dezember 2016 Assistenzärztin für Proktologie/Viszeralchirurgie im Zentrum für
Darm- und Beckenbodenchirurgie, Chefarzt Dr. Scherer, Waldfriede
Krankenhaus Berlin (Argentinische Allee, Berlin)

7.7 Abstract

Einleitung

Das Mammakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung der Frau. Gerade in den letzten Jahren leiden immer mehr jüngere, prämenopausale Frauen unter dieser Erkrankung. Die Nebenwirkungen einer Krebsbehandlung sind vielfältig und bislang gut erforscht. Jedoch kommen durch die Zunahme der prämenopausalen Frauen neue Fragestellungen bezüglich Kinderwunsch und Fruchtbarkeit auf. Die Wirkungen der Therapie beeinflussen nicht nur die ovarielle Reserve, sondern damit einhergehend auch die Lebensqualität der jungen Frauen. Unsere Studie untersucht, inwieweit sich Parameter der ovariellen Funktion und Reserve, sowie die Lebensqualität der Mammakarzinom-Patientinnen beeinflussen. Eine Optimierung der Patientinnen-Beratung und Therapieplanung könnte die Lebensqualität der Frauen und deren Bedürfnisse, wie Kinderwunsch, positiv beeinflussen.

Methoden

51 prämenopausale Frauen mit einem primären Mammakarzinom wurden von März 2010 bis Juni 2012 für die Studie rekrutiert. Vor Beginn, 6, 12 und 24 Monate nach Beginn einer Chemotherapie wurden Fertilitätsmarker (E2, FSH, LH, AMH, antrale Follikel, Ovargröße und Amenorrhöedauer) und weitere persönliche Parameter bestimmt (Kinderwunsch, Parität, BMI, Nikotinabusus). Zusätzlich wurde die Lebensqualität mittels EORTC QLQ C30- und QLQ BR 23 - Fragebögen zu den Messzeitpunkten abgefragt.

Ergebnisse

Im zeitlichen Verlauf änderte sich vor allem die allgemeine Lebensqualität und einige der anderen Untergruppen der Lebensqualitätsfunktionen dahingehend, dass sich jeweils zum 2. Zeitpunkt eine Verschlechterung der Lebensqualität bzw. eine Symptomzunahme zeigte. Eine Korrelation der Lebensqualität mit Kinderwunsch, Wiedereinsetzen der Regel und bereits früher geborenen Kindern zeigte sich nicht. Signifikante Korrelationen zeigten sich zwischen dem Östradiolspiegel und der Lebensqualität (Physis Visit 1; $p = 0,005$, Physis Visit 2; $p = 0,003$ und Rollenfunktion Visit 2; $p = 0,002$), AMH und Lebensqualität (Sexualfunktion Visit 4; $p = 0,043$), LH und Lebensqualität (Rollenfunktion Visit 4; $p = 0,022$), FSH und Lebensqualität (Physis Visit 1; $p = 0,011$) und Amenorrhoe (Körpergefühl Visit 1; $p = 0,009$).

Beurteilung

Generell zeigte unsere Studie einen deutlichen Zusammenhang zwischen den Markern der ovariellen Reserve und den Lebensqualitätsfunktionen. Die Korrelation zwischen verschiedenen ovariellen Markern und der Lebensqualität zeigen, dass sehr wohl auf die Bedürfnisse junger Brustkrebspatientinnen eingegangen werden muss.

Frühzeitig sollten mit den Patientinnen weiterführende fertilitäserhaltende Maßnahmen diskutiert werden. Dadurch könnte frühzeitig einer Lebensqualitätsminderung vorgebeugt werden. Eine umfassende derartige Betreuung ist wichtig für eine vollständige Genesung der prämenopausalen Patientinnen.